

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

R. Dittler, Marburg a. d. L. - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz
H. Lullies, Homburg a. d. Saar - H. Schaefer, Bad Nauheim - F. Scheminzky, Innsbruck
H. Schriever, Mainz - E. Schütz, Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/M
E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - A. HAHN - B. ROMEIS - R. WAGNER

103. BAND · 3. HEFT

1950



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN UND BERLIN

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Inhalt von Band 103, Heft 3

| | |
|---|-----|
| <i>Blasius, Wilhelm</i> , Das gesetzmäßige Verhalten der Funktions- und Erholungsfähigkeit der Vorderhornganglienzelle bei zeitlich abgestufter Aortenabklemmung (mit 27 Abbildungen und 1 Tabelle) | 209 |
| <i>Marguth, Frank</i> und <i>E. Bauer</i> , Bewegungsphysiologische Studien an Muskelaktionsströmen des Menschen (mit 6 Abbildungen) | 253 |
| <i>Marguth, Frank</i> , Über die Beeinflussung der peripheren Motorik durch Anoxämie (mit 5 Abbildungen) | 259 |
| <i>Nierner, Helmut</i> und <i>Walther Zimmermann</i> , Über Fruchtinjektionen (mit 2 Tabellen) | 266 |
| <i>Werle, E.</i> und <i>R. Berbig</i> , Über die Entgiftung von Natriumazid durch tierisches Gewebe (mit 2 Abbildungen) | 270 |
| <i>Ducke, Heinrich</i> , Die mathematische Behandlung der Spiralen von Conchilien (mit 1 Abbildung und 3 Tabellen) | 273 |
| <i>Ulbrecht, Gerhard</i> , Thermoelastische Analyse des gelben Anteils des Schließmuskels der Teichmuschel (mit 6 Abbildungen und 4 Tabellen) | 278 |
| <i>Henatsch, Hans-Dieter</i> und <i>Norbert Mühl</i> , Über die sekundäre Modifikation der Kathodendepression (mit 8 Abbildungen) | 288 |

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 20 1 02.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis,
von Arbeiten physiologischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,
von Arbeiten physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Amandus Hahn, Physiologisch-Chemisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 7, Tel.: 73 8 35.

Manuskripte: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten.

Die Manuskripte sind einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen müssen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Literaturangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich, wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Name der Zeitschrift in wissenschaftlicher Abkürzung, Band, Seite, Jahreszahl. Bei Literaturangaben von Büchern folgen auf den Verfasseramen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Verlag, Jahreszahl, Seite.

Honorar: Das Honorar beträgt DM 40.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 40 Sonderdrucke unberechnet. Darüber hinaus werden Sonderdrucke zu einem Unkostenbeitrag angefertigt, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt ist.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint vierteljährlich. Jeweils 4 Hefte bilden einen Band. Jedes Heft hat einen Umfang von durchschnittlich 10 Druckbogen.

Bezugspreis: Jedes Heft wird im Rahmen des Band-Abonnements einzeln berechnet.

Der Verlag behält sich für die veröffentlichten Beiträge alle Rechte, auch die des Nachdruckes gegen Quellenangabe, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vor.
Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München

Preis dieses Heftes: im Abonnement DM 14.80, einzeln DM 16.40

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Gießen

Das gesetzmäßige Verhalten der Funktions- und Erholungsfähigkeit der Vorderhornanglienzelle bei zeitlich abgestufter Aortenabklemmung

I. Mitteilung: Bedeutung der Frequenz der Abklemmperioden, der Narkosetiefe und zusätzlichen Sauerstoffmangels für die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten und ihre Energetik.

Von Wilhelm Blasius

Mit 27 Abbildungen und 1 Tabelle

Eingegangen am 9. November 1949

In der zeitlich abstufbaren Unterbindung der Blutzufuhr liegt eine Möglichkeit, die Funktions- und Erholungsfähigkeit der Nervenzelle quantitativ zu erfassen. Dieses Vorgehen bietet den besonderen Vorteil, die Nervenzelle einer physiologischen Änderung ihres Milieus zu unterwerfen, einem Reiz also, dem im Verbande des natürlichen Organismus eine bedeutende Rolle zukommt. Die Leistung der Nervenzelle kann dabei nach ihrem Enderfolg am Muskel, am zweckmäßigsten durch reflektorische Erregung von einem sensiblen Receptor aus, also z. B. durch Auslösung eines Muskeigenreflexes geprüft werden, bei dem es nicht zu koordinierten Bewegungen, sondern lediglich zu einer einfachen Muskelzuckung kommt. Bei dieser Anordnung wird die Nervenzelle völlig physiologischen Bedingungen unterworfen, und ihre Tätigkeit wird nach ihrem Enderfolg am Muskel im Funktionszusammenhang des Gesamtorganismus geprüft. Die Blutzufuhr kann unter verschiedenen, genau definierten Ausgangsbedingungen abgesperrt, und die Erfolge der Abklemmungen für den Reflex können leicht registriert werden.

Der Versuch von *Steno*¹ und *Swammerdam*² eröffnet eine Möglichkeit, die Funktion einer Nervenzelle, und zwar der Vorderhornanglienzelle, ohne anatomische Isolierung zu beobachten. Er besteht bekanntlich in der Unterbindung der Aorta abdominalis unterhalb des Abganges der Nierenarterien. Die unteren Rückenmarkssegmente, die von den Spinalästen der Lumbalarterien mit Blut versorgt werden, können bei Aortenabklemmung in dieser Höhe sicher anaemisch gemacht werden.

*Steno*¹, der diesen Versuch erstmalig 1667 an Kaltblütern, und *Swammerdam*², der ihn zu gleicher Zeit erstmalig an Warmblütern ausführte, sahen, daß nach Unterbindung der Aorta vollständige Lähmung der hinteren Extremitäten auftritt, die durch Blutzufuhr wieder aufgehoben werden kann. Sie sahen den Grund für diese Lähmung in der Anaemie der Muskeln und Nerven. Sehr viel später wurden diese Versuche von Albr. v. *Haller*³ an Katzen, von *Ségalas d'Etchepare*⁴ an Hunden wiederholt, und die Beobachtungen bestätigt. Es vergingen einige Jahrzehnte, bis im Zeitalter der experimentellen Medizin der Versuch von *Steno* zu weiteren Untersuchungen anregte.

Der wissenschaftliche Streit ging zunächst vorwiegend darum, ob im Anschluß an die Unterbindung noch ein kurzes Erregungsstadium oder ob das Lähmungsstadium sofort eintritt. *Stannius*⁵, *Kußmaul* u. *Tenner*⁶, *du Bois-Reymond*⁷, *Luchsinger*⁸ u. a. führten ihre Versuche an Kaninchen, und zwar teils ohne, teils mit Narkose aus. Die Art und Dosierung der Narkose war aber bei diesen Versuchen durchaus verschieden. Es wird aus den später beschriebenen eigenen Befunden hervorgehen, weshalb diese Umstände für das Auftreten oder Nichtauftreten eines Erregungsstadiums nach Abklemmung der Bauchaorta von entscheidender Bedeutung sind.

Das Verdienst *Schiffers*⁹ ist es, 1869 erstmalig darauf hingewiesen zu haben, nachdem dies von *Kußmaul* u. *Tenner* auf Grund von Versuchen mit Abklemmung des Aortenbogens vermutet worden war, daß die beschriebene Lähmung der hinteren Extremitäten nach Abbindung der Aorta unterhalb der Nierenarterien *medullären Ursprungs* und durch Anaemie des Rückenmarks bedingt ist, daß zudem *von der Anaemie im lähmenden Sinne zuerst die Nervenzellen*, dann die Nervenstämmе und zuletzt erst die Muskeln betroffen werden. *Stannius* hatte zwar schon früher gezeigt, daß die Erregbarkeit der Nerven viel eher schwindet als die der Muskeln. Aus seinen Versuchen geht hervor, daß nach völliger Abschneidung der Blutzufuhr die indirekte Erregbarkeit der Muskeln der Hinterextremitäten etwa 1 Stunde, die direkte aber 4—5 mal so lange und selbst länger erhalten bleiben kann. *Schiffer* fand, daß diese Tatsache sehr im Gegensatz zu der rapiden Schnelligkeit steht, mit der sich die angeblich „peripherische“ Lähmung nach der Unterbindung der Aorta ausbildet. Er beobachtete stets nach wenigen Minuten bereits vollständige Lähmungen. Wie *Kußmaul* und *Tenner* in 10 Kaninchenversuchen (Alter von 4 Wochen bis zu mehreren Jahren) feststellten, beträgt diese Zeit nur etliche Sekunden, höchstens 1—1½ Minuten. *Schiffer* fiel weiterhin auf, daß die oft lang dauernden Arterienkompressionen, die in der Chirurgie angewandt wurden, niemals zu Lähmungen der Muskulatur führten. Er folgerte also, daß beim *Steno'schen* Versuch der Sitz der Lähmung zentral liegen müsse. Seine experimentellen Untersuchungen führten ihn zu der Feststellung, daß fast gleichzeitig mit der zentralen motorischen auch eine zentrale sensible Lähmung beim *Steno'schen* Versuche auftritt, daß aber die Erregbarkeit der peripheren Nerven nach Isolierung und Aufhebung der Blutversorgung lange Zeit, etwa ¾ bis 1 Stunde erhalten bleiben kann. *Schiffer* beobachtete auch zum ersten Mal das gleichzeitige Erlöschen der Reflexe mit Lähmung der hinteren Extremitäten.

Die Bemühungen *Schiffers* gingen nun dahin, festzustellen, ob eine Kompression der Aorta tatsächlich zu einer Anaemie des Rückenmarks führt. Zu diesem Zwecke stellte er Injektionsversuche an Kaninchenleichen mit gefärbten Leimlösungen an und konnte sich davon überzeugen, daß bei Injektion der Lösungen in den oberen Teil der Aorta (nach Verschuß der Bauchaorta unterhalb der Nierenarterien) der obere Teil des Rückenmarkes im histologischen Präparat ein sehr enges Gefäßnetz zeigt, während der untere mit seinen spärlichen, weiten Gefäßmaschen blaß erscheint. Er schreibt, die Abgrenzung sei ziemlich scharf und entspreche der Unterbindungsstelle. Es sei dieser Befund insofern beachtenswert, als man sehr geneigt sei, wohl nach Analogie der bekannten Erfahrungen am Gehirn, sich eine übertriebene Vorstellung von der Reichhaltigkeit der Gefäßanastomosen am Rückenmark zu machen.

Diese Ergebnisse wurden in der Folge von *Singer*¹⁰ bestätigt. Er injizierte Kaninchenleichen, deren Aorta abdominalis vorher abgebunden worden war, von der Brustaoorta aus unter stärkstem Druck Berliner Blau und machte am Rückenmark dieselben histologischen Beobachtungen wie *Schiffer*. *Singer* hebt hervor, daß auch die Gefäße der sensiblen Ganglien sich an denselben Veränderungen beteiligen, da vielleicht die Vermutung bestehen könnte, daß diese aus anderen Gefäßgebieten versorgt würden.

Die Untersuchungen von *Ehrlich* und *Brieger*¹¹ über die verschiedene Empfindlichkeit der motorischen und sensiblen Rückenmarkszellen gegenüber einer länger dauernden Anaemie verdienen noch einer besonderen Erwähnung. Diese Autoren erklären nämlich, daß die beim *Steno*'schen Versuch beobachteten Lähmungsercheinungen durch eine *elektive Abtötung der grauen Rückenmarkssubstanz* bedingt seien und daß es bei längerer Dauer der Anaemie gelingen müsse, diese vollständig zu nekrotisieren, sie gewissermaßen *ohne traumatischen Eingriff aus dem Rückenmarke „herauszuschülen“*. Sie sahen, daß nach 1-stündiger Abklemmung der Aorta in der Mehrzahl der Fälle komplette, dauernde motorische und sensible Lähmungen am Hintertier auftraten. Die anatomischen Veränderungen, die das Rückenmark solcher durch längere Zeit am Leben gebliebener Tiere zeigte, bestanden in einer hochgradigen Schrumpfung der grauen Substanz des Lendenmarkes und im histologischen Bild, bei Anwendung der *Weigert*'schen Hämatoxilinmethode, in einem Schwund der markhaltigen Nervenfasern der grauen Substanz mit Ausnahme der Einstrahlungen der hinteren Wurzeln, ferner in einem vollständigen Fehlen der Ganglienzellen der grauen Substanz und einer bindegewebigen Entartung der vorderen Wurzeln. Diese Befunde wurden von *Singer*¹⁰ voll und ganz bestätigt. Er nahm in seinen Versuchen in subkutaner Chloral-Injektionsnarkose eine direkte, extraperitoneale, 1-stündige Abklemmung der Bauchaoorta vor und sah dann bereits 24–36 Stunden später an den multipolaren Vorderhornzellen des Rückenmarkes — und zwar nur an diesen — feinkörnigen Zerfall. Je länger die Tiere nach dieser Prozedur noch am Leben blieben, umso deutlicher wurden die degenerativen Veränderungen an der grauen Substanz des Rückenmarkes, so wie sie auch von *Ehrlich* u. *Brieger* gefunden worden waren. Bemerkenswert an diesen Befunden ist, daß die *Hinterstränge, Spinalganglien und hinteren Wurzeln stets völlig normal* blieben. Die Zellen der Spinalganglien zeigen also im Vergleich zu den Vorderhornzellen eine bedeutend größere Resistenz gegenüber der Anaemie.

Hatten sich die letztgenannten Forscher vornehmlich dem Studium der irreversiblen Schädigungen gewidmet, die, wie schon *Kußmaul* u. *Tenner* gesehen hatten, nach mindestens 20–30 Minuten Blutleere auftreten können, so achteten *Fredericq*¹² u. *Colson*¹³ auch auf Veränderungen der sensiblen und motorischen Funktionen, die schon nach 1–2 Minuten Abklemmungen feststellbar sind. *Fredericq* bemerkte, daß nach Aortenabklemmung die motorischen und sensiblen Bereiche des Markes nicht zu gleicher Zeit betroffen werden. Es verfließen ungefähr zwei Minuten zwischen dem Auftreten der motorischen Lähmung und dem Aufhören der zentripetalen Leistungen des Markes, wie *Colson* an nicht narkotisierten Hunden feststellen konnte. Durch entsprechende Dauer der Aortenabklemmung kann man also erreichen, daß die motorischen Funktionen aufhören, während die zentripetalen Leistungen des Markes fast unangetastet bleiben*.

Eingehende quantitative Untersuchungen über diese Vorgänge, insbesondere über Beziehungen zwischen Dauer der Funktionstüchtigkeit bzw. Er-

* In letzter Zeit beobachtete *van Harreveld*¹⁴ nach Aortenabklemmung ein Überleben der Spinalreflexe an der Spinalkatze von etwa 3½ Minuten. Diese Zeit ist auf das 3-fache verlängert, wenn das Rückenmark des Tieres 2–4 Wochen vorher durch Kompression mit Überdruck im Duralsack 35 Minuten lang asphyktisch gemacht worden war. Unter diesen Bedingungen tritt eine erhöhte Resistenz der überlebenden Ganglienzellen gegenüber O₂-Mangel ein.

holungsfähigkeit der motorischen Zellen und Dauer der Abklemmung sind von diesen wie auch von anderen Autoren bisher noch nicht vorgenommen worden.

Es besteht also ein großes Interesse zu untersuchen, wie lange die Vorderhornanglienzelle unter bestimmten Ausgangsbedingungen nach Abklemmung der Blutzufuhr funktionsfähig bleibt, und welche Zeit notwendig ist, damit die Funktionsfähigkeit nach Aufhebung der Blutsperrre wieder zurückkehrt. Es werden sich dabei bestimmte quantitative Beziehungen zwischen diesen Zeiten und der Abklemmdauer ergeben. Veränderungen der Ausgangsbedingungen, z. B. Änderung der Frequenz der Abklemmperioden, der Narkosetiefe, verschieden stark vorgetriebener O_2 -Mangel des Gesamtorganismus werden erlauben, deren Einfluß auf die Funktionsfähigkeit der Vorderhornzelle ebenfalls quantitativ zu erfassen. Für das Studium der Funktion der Nervenzelle hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Erfolgsorgan wird es notwendig sein, auch die Änderungen der Muskelleistungen bei Änderung der genannten Ausgangsbedingungen zu verfolgen. Da die Abklemmung der Aorta zu Tonusänderungen im vegetativen System führt, wird es geboten erscheinen, den Einfluß der zentralen vegetativen Reflexe auf die Vorderhornanglienzelle zu berücksichtigen und ebenfalls näher zu studieren. Bei einem derartigen experimentellen Vorgehen wird sich zeigen, daß die angewandte Methodik ganz neue Gesetze über die Nervenzellfunktion, darüber hinaus auch solche allgemein-biologischer Art, aufzudecken imstande ist.

Methodik

Die Versuche wurden ausgeführt an 32 Stallkaninchen von verschiedenem Alter, Geschlecht und verschiedener Rasse. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2,0 und 4,0 kg. Als Narkotikum wurde eine 25%ige Urethanlösung subkutan verwandt; gewöhnlich 1,0 g Substanz/kg Körpergewicht, in einem Teil der Fälle 0,5 g bzw. 1,25 g. (Morphin hat sich als Narkotikum für derartige Versuche nicht bewährt, da es anscheinend schon in kleinen Dosen die Reflextätigkeit des Rückenmarkes erheblich lähmt.) Es konnte ferner festgestellt werden, daß in den Sommermonaten zur Erreichung der gleichen Narkosetiefe im allgemeinen mehr Narkotikum gegeben werden mußte, während z. B. im Frühjahr geringere Dosen ausreichten. Zu Beginn der Narkose wurde ein Minimum an Narkotikum gegeben, damit die Narkose im Laufe des Versuches beliebig vertieft werden konnte. 1—1½ Stunden nach Injektion des Narkotikums wurde mit der Praeparation begonnen. Genügend kräftige Tiere waren bei einem derartigen Vorgehen bis zu 12 Stunden für die Versuche brauchbar. In einigen Fällen wurde aus bestimmten Gründen ohne Narkotikum praepariert, was jedoch keine Schwierigkeiten bereitete.

Für die Kompression der Bauchorta hat sich folgende Einrichtung bewährt: Nach Laparatomie wird die Aorta mit großen Teilen des Musculus iliopsoas unterhalb der Abgänge der Aa. renales zwischen den Abgängen der Aa. coeliaca und mesenterica cranialis in einer Schlinge gefaßt. Diese dient der lockeren Fixierung eines mit dickem Gummi gepolsterten Leichtmetallstempels über dem Gefäß. Nach provisorischem Verschuß der Bauchhöhle gelingt es mit leichtem Druck auf den Stempel (vergl. Abb. 1), die Aorta elastisch gegen Iliopsoas und die Wirbelsäule zu drücken und damit schlagartig zu verschließen. Es werden dabei das Rückenmark in seinen unteren Abschnitten und auch die gesamten unteren Extremitäten sicher von der Blutzufuhr abgeschnitten. Gibt man den Druck wieder frei, öffnet sich der Blutstrom nach der Peripherie augenblicklich. Es hat sich dieses Verfahren der Abklemmung als das vorteilhafteste herausgestellt, da Ge-

websschädigungen des Endothels der Aorta oder Thrombosen niemals beobachtet wurden. Wichtig ist es, darauf zu achten, daß bei Anlegung der Schlinge außer der Aorta nicht auch die Vena cava mitgefaßt und komprimiert wird.

Zum Zwecke einer gleichmäßigen Auslösung des Quadricepseigenreflexes wurden die Femurcondylen des in Rückenlage befindlichen Tieres in einer Eisenklemme eingespannt, die durch ein Gestänge fest mit dem Operationstisch ver-

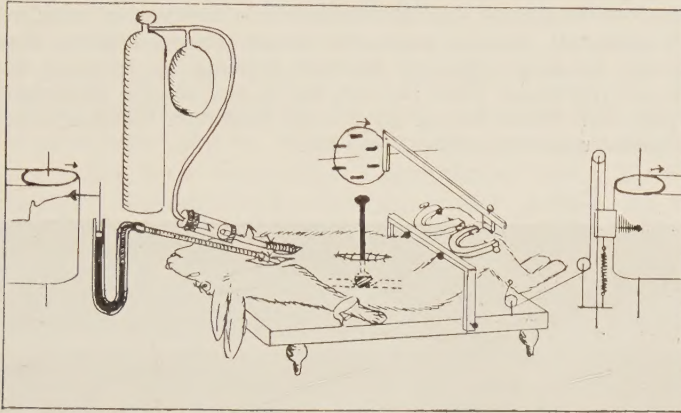


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung mit Einrichtung zur Fixierung der Femurcondylen, Hammerwerk zur rhythmischen Auslösung des Reflexes, Vertikalschreibung der Reflexausschläge, Stempel zur Abklemmung der Aorta, Trachealkanüle mit Atemventil, Atembeutel und N_2O_2 -Gemischflasche, Ansatzrohr, Hg-Manometer und Kymographion zur Registrierung des zentralen Blutdruckes.

bunden war. Die Oberschenkel werden auf diese Weise in etwa rechtwinkliger Beugestellung fixiert. Durch ein mit einem Elektromotor betriebenes Hammerwerk wird in gleichmäßigem Rhythmus durch Fall eines Reflexhämmerchens ein Schlag auf die Patellarsehne ausgeübt. Der Reflexhammer besitzt einen spitzwinklig zulaufenden Gummikeil, der bei einer Fallhöhe von rd. 4 cm einen Druck von 6 g/qmm ausübt. Die Fallhöhe wurde bei der konstant gehaltenen Frequenz von 1,3 Schlägen pro Sekunde in jedem Versuche so eingestellt, daß eine maximale Reflexamplitude resultierte. Die Reflexausschläge des Unterschenkels wurden durch einen Vertikalschreiber auf einem Rußkymographion verzeichnet. Eine kleine Feder geringer Spannung, die den Schreibhebel nach unten zieht, sorgt für eine möglichst schleuderfreie und amplitudengetreue Verzeichnung der Ausschläge. Im Verhältnis zum Gewicht des Beines ist die Spannung der Feder so gering, daß die Reflexzuckung praktisch isotonisch verzeichnet wird.

Zur rhythmischen, direkten Reizung des Quadriceps, die stets mitten im Intervall der reflektorischen Reizungen erfolgte, diente ein Schlitteninduktorium; und zwar wurden nur Öffnungsinduktionsschläge verwandt. Die bei der Schließung auftretenden Induktionsströme lassen sich mit Hilfe eines Quecksilberunterbrechers (U) im Sekundärkreis abblenden (siehe Schaltskizze Abb. 2). Ein schnell ansprechendes, polarisiertes Relais (R) mußte au-

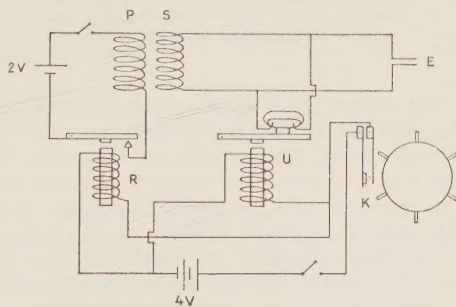


Abb. 2. Schaltskizze der Reizeinrichtung zur Herstellung rhythmischer Öffnungsinduktionsschläge.

P und S = primäre und sekundäre Spule des Induktoriums; R = polarisiertes Relais; U = Quecksilberunterbrecher zur Abblendung des Schließungsinduktionsstromes; K = Kontaktunterbrecher mit rotierender Scheibe; E = Elektroden.

Berdem in den Kontaktstromkreislauf parallel zu dem Quecksilberunterbrecher eingeschaltet werden, um einmal den Reizstromkreis, der mit einem 2 Volt-Akkumulator gespeist wurde, von dem Kontaktstromkreis mit 4 Volt Spannung zu trennen, zum andern um die abblendende Wirkung des mit Verzögerung arbeitenden Quecksilberunterbrechers sicherzustellen. Die rhythmische Einschaltung des Stromes erfolgte durch einen Federkontakt (K) an dem oben beschriebenen Hammerwerk, das gleichzeitig der Betätigung des Reflexhammers diente. Für die Reizung des Nervus femoralis wurden versenkbare Elektroden nach Angaben von Sumojloff¹⁵ verwandt, die sich gegenüber verschiedenen anderen Konstruktionen bewährt haben. Als Elektroden zur direkten Reizung des Muskels wurden Injektionsnadeln aus rostfreiem Stahl benutzt, die in den Muskel eingestochen wurden. Die Fixierung auch dieses Beines geschah in derselben Weise wie bei dem Bein, dessen Reflexzuckungen registriert wurden.

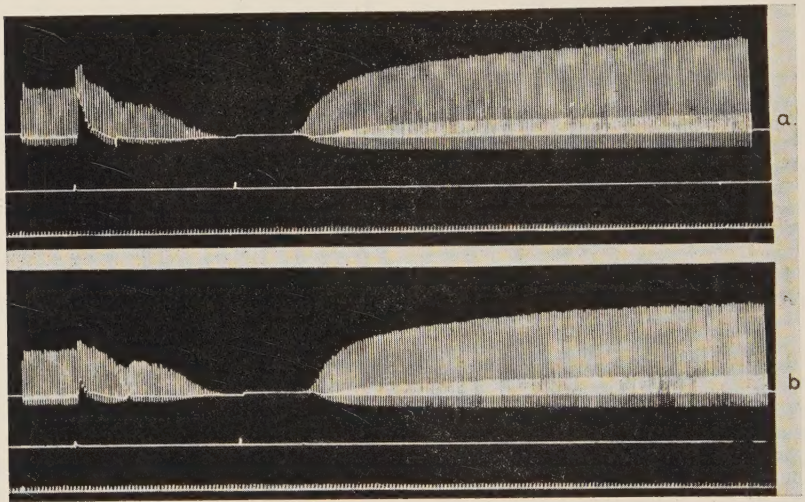


Abb. 3. Reflexsteigerung nach Abklemmung der Bauchaorta. — Oben: Reflexausschläge des linken Quadriceps. — Mitte: Markierung der Schließung und Öffnung der Aorta. — Unten: Sekundenregistrierung. — Vxxiv (14. 4. 44.) Kaninchen ♂ 2,6 kg (Wurf: Okt. 43). Narkose 8⁰⁰ (0,5 g Urethan/kg). — Versuch a: A = 45,0'' (11⁰⁰); danach Pause. Versuch b: A = 45,0'' (11³⁰). Die Versuche zeigen, daß nach 20 Minuten Pause völlig gleiche Verhältnisse für F und S vorliegen.

Bei jedem Tier wurde eine Trachealkanüle dicht in die Trachea eingebunden. Für die Versuche, bei denen das Tier mit Sauerstoff-Stickstoffgemischen verschiedener O₂-Konzentration beatmet werden sollte, wurden zwei Rückschlagventile mit gut abschließenden Gummimembranen an die Trachealkanüle angesetzt. Die Atmung erfolgte dann aus einem 5 Liter fassenden Gummisack, der von der Stickstoff-Sauerstoff-Flasche laufend durch Reduzierventile nachgefüllt wurde.

Zur Registrierung des mittleren Blutdrucks diente ein Quecksilbermanometer, das mit einem starren Metallansatzrohr in die Carotis communis dextra eingebunden wurde. Als gerinnungshindernde Füllung des Manometers wurde eine 25%ige Magnesiumsulfatlösung benutzt. Die Verzeichnung des Blutdrucks erfolgte auf einem besonderen, mit dem für die Vertikalschreibung synchron laufenden Rußkymographion.

Die Dauer der Abklemmung der Aorta wurde mit einer Stoppuhr in Zehntel Sekunden gemessen, Beginn und Ende sowie Sekundenzeitschreibung auf dem Rußkymographion mitregistriert.

Ergebnisse

A. Einfluß der Aortenabklemmung auf die Funktion der Vorderhornanglienzelle

1. Allgemeine Charakteristik

Bei plötzlicher Abklemmung der Bauchaorta eines narkotisierten Kaninchens sind an den Kurven der Reflexausschläge, die in der oben geschilderten Weise registriert wurden, normalerweise folgende, charakteristische Veränderungen feststellbar (vgl. Abb. 3). Die Reflexausschläge, die bei der angegebenen Frequenz der Auslösung an sonst unbeeinflussten Kaninchen für längere Versuchsdauer gleiche Höhe aufweisen, werden nach Beginn der Abklemmung unter kurz dauerndem Tonusanstieg meist kleiner, darauf bei gleichzeitiger Tonussenkung zunächst wieder größer. Es folgt dann eine Phase, bei der die Ausschläge kleiner und kleiner werden, bis sie schließlich völlig verschwinden. Die Verläufe sind je nach der Narkosetiefe und anderen Umständen unterschiedlich (vgl. Abb. 5, 21, 22 und 24). Wird dann der Blutstrom wieder freigegeben, so dauert es eine gewisse Zeit, in der keine Reflexzuckung auslösbar ist, bis schließlich die ersten Zuckungen wieder sichtbar werden, zunächst in kleinen Ausschlägen, dann mit wachsender Steigerung in Form einer S-förmigen Kurve. Die Größe der Ausschläge erreicht dabei ein Maximum, das weit über dem Ausgangsniveau liegt und für eine bestimmte Zeit E , die noch näher zu beschreiben ist, aufrecht erhalten wird. Schließlich fällt die Größe der Reflexausschläge wieder auf das normale Maß ab.

Die Auswertung solcher Kurven geschieht am besten nach den aus ihnen ablesbaren Zeitwerten, die deshalb zunächst definiert werden sollen:

Die Zeit, die vom Beginn der Abklemmung bis zum völligen Verschwinden des Reflexes verstreicht, in der also der Reflex noch funktioniert, sei *Funktionszeit* F genannt.

Die Zeit vom völligen Verschwinden bis zum ersten Beginn der Wiederkehr des Reflexes sei als *Schwundzeit* S bezeichnet, ohne daß damit zunächst über die biologischen Vorgänge, die sich im Reflexzentrum während dieser Zeiten abspielen, eine Aussage gemacht wird.

Die jeweilige Dauer der Abklemmung der Aorta wird *Abklemmzeit* A genannt.

Es erhebt sich hiermit die Frage, inwieweit die Funktionszeit F und die Schwundzeit S von der Abklemmdauer A abhängig sind. Als Beispiel einer Darstellung der Beziehungen zwischen den genannten Größen möge Abb. 4

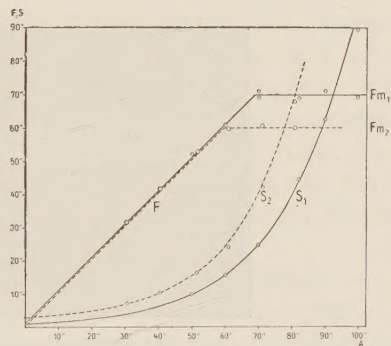


Abb. 4. Abhängigkeit der Funktionszeit F und der Schwundzeit S von der Abklemmdauer A bei verschiedener Narkosetiefe desselben Tieres (V_{ix} 15. 3. 44). — ¹⁾ ○ Bestimmte Werte für F_1 und S_1 bei schwacher Narkose (0,5 g Urethan/kg). — Berechnete Werte für S_1 nach der Formel $S = e^{q \cdot A} + c$ ($q = 0,046$; $c = 0$). — ²⁾ ○ Bestimmte Werte für F_2 und S_2 bei verstärkter Narkose (0,75 g Urethan/kg). --- Berechnete Werte für S_2 nach der obigen Formel ($q = 0,0522$; $c = 2,0$).

dienen. In dem hier dargestellten Versuche wurde zunächst bei einer Narkose von 0,5 g Urethan/kg Körpergewicht die Bauchaorta alle 20 Minuten in Zeiten von 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Sekunden komprimiert. Die Registrierung der Reflexausschläge erfolgte stets, das gilt auch für alle übrigen Versuche, nach folgendem Schema: Vor Beginn jeder Abklemmung und nach Ablauf der Schwundzeit wurde stets 15 Sekunden lang die rhythmische Reflexauslösung betätigt. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist aus den dargestellten Kurven abzulesen:

Die Funktionszeit F ist bis zum Erreichen ihres Maximums gleich der Abklemmzeit A .

$$F = A \text{ (für } A < F_m) \quad (1)$$

Diese Formel gibt den eigentümlichen Tatbestand wieder, daß der Reflex für einen bestimmten Bereich der Abklemmdauer kurz nach der *Aufhebung* der Aortenabklemmung verschwindet (vgl. Abb. 5). Wird allerdings ein bestimmtes Maximum der Abklemmzeit überschritten, dann

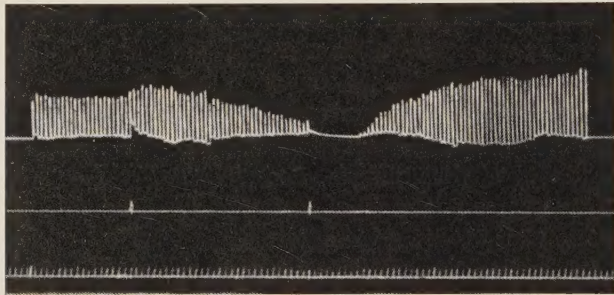


Abb. 5. Verschwinden des Reflexes nach Aufhebung der Aortenabklemmung. — Oben: Reflexausschläge des linken Quadriceps; Mitte: Markierung der Abklemmung und Öffnung der Aorta; unten: Sekundenregistrierung. Vxviii (9. 3. 44) Kaninchen ♀ 2,5 kg (Wurf: September 1943). Narkose: 7⁴⁰ (0,5 g Urethan/kg). Dargestellter Versuch: 15⁴⁵ $A = 30,0''$. (Man beachte, wie scharf die Reihe der Reflexausschläge bei Aufhebung der Aortenabklemmung abbricht im Gegensatz zur schrittweisen Wiederkehr der Reflexe!)

bleibt die Funktionszeit unabhängig von der Abklemmdauer konstant, vorausgesetzt, daß ein völlig gleicher Ausgangszustand vorlag. Dieser letztere Befund, d. h. die Unabhängigkeit des Maximums der Funktionszeit von der Abklemmdauer, stellt insofern eine Selbstverständlichkeit dar, als eine Änderung des Funktionszeitmaximums niemals auf Grund einer erst zukünftigen Verlängerung der Abklemmdauer denkbar ist. Selbst wenn die Abklemmdauer bis zum Tode des Tieres führen würde, stellt ja das Funktionszeitmaximum eine nicht mehr veränderliche Größe dar. Der Wert des Maximums der Funktionszeit wird in folgendem als F maximal oder F_m bezeichnet.

Es muß erwähnt werden, daß bei ganz kurzen Abklemmzeiten der Reflex überhaupt nicht verschwindet. Die Dauer der Zeit, für die dieser Tatbestand gilt, ist bei verschiedenen Ausgangsbedingungen verschieden. Auf die Bestimmung der

absoluten Werte dieser Zeiten wurde einstweilen noch verzichtet. Die Extrapolation der Funktion $F = A$ nach dem Nullpunkt des Koordinatensystems ist zunächst eine willkürliche Vereinfachung der Verhältnisse. (Nach den bisherigen Ergebnissen schneidet die Kurve bei einem Wert von etwa 5—15 Sekunden die Abszisse.)

In welcher Abhängigkeit die Schwundzeit S von der Abklemmzeit A steht, das läßt sich ebenfalls aus der Abb. 4 erkennen. Wie aus den Versuchswerten für S bei den gleichen Versuchen, deren F -Werte oben besprochen wurden, zu ersehen ist, nimmt die Schwundzeit S mit steigenden Abklemmzeiten in immer stärkerem Maße zu. Die mathematische Analyse dieser Funktion ergab bei allen in dieser Anordnung durchgeführten Versuchen eine Exponentialfunktion der Form:

$$S = e^{q \cdot A} \quad (2)$$

In dieser Formel bedeutet e die natürliche Basis und q einen Exponentialkoeffizienten. Bei der Darstellung in einem Koordinatensystem, dessen eine Achse logarithmisch geteilt ist, liegen die Versuchswerte für S in Abhängigkeit von A mit nur minimaler Streuung auf einer geraden Linie. Mit Hilfe des Ausgleichsverfahrens ließ sich aus der Steigung dieser Geraden der Wert q in dem vorliegenden Beispiel 1) der Abb. 4 mit 0,046 berechnen. Die ausgezogene Kurve für S_1 der Abb. 4 stellt die nach der Formel (2) unter Einsetzen des Wertes $q = 0,046$ rechnerisch ermittelten Werte für S bei steigenden Werten von A dar.

Der Wert q , der übrigens bei verschiedenen Ausgangsbedingungen verschieden groß ist — es wurden Werte zwischen 0,03 und 0,12 beobachtet —, ist als Parameter aufzufassen, der den Ausgangszustand der Nervenzelle in noch zu beschreibender Weise (vgl. S. 239) charakterisiert.

Daß sowohl der gefundene Exponentialkoeffizient q wie auch das Funktionszeitmaximum F_m eine Charakteristik des Zustandes der Ganglienzelle geben können, soll nun an gesetzmäßigen Änderungen dieser Größen bei verschiedenen Ausgangszuständen bewiesen werden.

2. Narkosetiefe

Abb. 4 möge veranschaulichen, in welcher Weise die Narkosetiefe die Beziehungen zwischen der Funktionszeit F (bzw. der Schwundzeit S) und der Abklemmdauer A ändert. Es wurde bei demselben Versuchstier, dessen F - bzw. S -Werte bei schwacher Narkose besprochen worden sind, eine Vertiefung der Narkose von 0,5 auf 0,75 Urethan/kg vorgenommen. Bei dieser Bedingung bleiben die Werte für F mit steigenden Abklemmzeiten wie im ersten Fall gleich A , nur das Maximum der Funktionszeit ist verringert und die Kurve der S -Werte verläuft jetzt steiler. Der Exponentialkoeffizient q ist also größer geworden; er beträgt in diesem Falle 0,052 (in derselben Weise berechnet wie im vorigen Beispiel).

Es sei bemerkt, daß die mathematische Analyse der in Abb. 4 dargestellten Kurve für die S -Werte eine Formel der Art

$$S = e^{q \cdot A} + c \quad (3)$$

ergibt, wobei c in dieser Versuchsserie einen konstanten Wert von 2,0 besitzt. Die Kurve, die die Funktion $S = f(A)$ darstellt, wird also in diesem Falle noch um einen konstanten Wert auf der Ordinate verschoben. Die Größe c ist aller Wahrscheinlichkeit nach methodisch bedingt und erklärt sich aus dem Umstand, daß bei stärkerer Narkose im allgemeinen die Reflexausschläge geringer werden, die Schwundzeiten S sich also im ganzen größer darstellen, als sie in Wirklichkeit sein dürften, infolge der zu geringen Empfindlichkeit der Vertikalschreibung bei kleinen Muskelausschlägen.

Mit der Auffindung dieser Gesetzmäßigkeiten ist eine sehr wichtige Erkenntnis gewonnen, nämlich die, daß bestimmte funktionelle Größen des Ausgangszustandes des Reflexzentrums im Rückenmark oder — entsprechend den eingangs genannten experimentellen Befunden — des Vorderhorn-ganglienzellkomplexes, der für die Umschaltung des Quadricepseigenreflexes verantwortlich ist, sich quantitativ erfassen lassen. Eine quantitative Änderung von q bzw. F_m gibt eine Zustandsänderung wieder, die — wie vielfache Versuche zeigen konnten — zunächst einmal mit der Tiefe der Narkose in gesetzmäßigem Zusammenhang steht. Mit Verstärkung der Narkose wird unter den genannten Voraussetzungen q stets größer und F_m kleiner. Für die absoluten Werte von F_m und q sind im Einzelfalle verschiedene Faktoren verantwortlich. So bestimmen Alter, Geschlecht und individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Narkotikum (auch gegenüber Sauerstoffmangel) deren Größe. Je ausgesprochener diese Empfindlichkeit gegenüber dem Narkotikum, umso größer ist q bzw. umso kleiner F_m bei gleicher Dosierung. Später wird gezeigt, daß das Verhältnis von q zu F_m bei verschiedener Narkosetiefe und gleichem Tier sich exakt mathematisch formulieren läßt (vgl. S. 227 ff.).

3. Pausen

Eine wesentliche Voraussetzung für die Gültigkeit der dargestellten Gesetzmäßigkeiten ist, wie schon erwähnt, daß zwischen den einzelnen Abklemmversuchen genügend lange Zeiten verstreichen. Aus der eingangs besprochenen Kurve (Abb. 3) war bereits zu ersehen, daß auf das Verschwinden des Reflexes eine Periode folgt, die sich zu Beginn einer Versuchsreihe, also bei möglichst unermüdetem und ungeschädigtem Tier, durch eine Erhöhung der Reflexamplitude auszeichnet. Ohne zunächst auf die Ursache dieser bei derartigen Versuchen regelmäßig zu beobachtenden Steigerung des Reflexerfolges näher einzugehen, sei vorweggenommen, daß sie vornehmlich das Ergebnis eines erhöhten Erregbarkeitszustandes in den beteiligten Vorderhornganglienzellen darstellt, der mit der Abklemmung der Aorta oder mit der dadurch bedingten Hypaemie des Rückenmarkes in irgendeinem ursächlichen Zusammenhange stehen muß.

Wiederholt man vor Abklingen des Zustandes der gesteigerten Erregbarkeit („übernormale Phase“) die Abklemmung der Aorta, wobei die Abklemmdauer zweckmäßigerweise etwas größer als die beim Ausgangszustand feststellbare Fm-Zeit, aber konstant gewählt wird, dann beobachtet man eine zunehmende Verkürzung der S-Zeit bei gleichzeitiger Verlängerung von Fm. Abb. 6a zeigt das Ergebnis einer derartigen Versuchsserie, bei der in *stärkerer* Narkose (0,75 g Urethan/kg Körpergewicht) eine konstante Abklemmzeit von 15,0 Sekunden in den einzelnen Versuchen beibehalten wurde, die in Abständen von 3 Minuten erfolgten. Die dargestellte Kurve zeigt den Verlauf von S während der Versuchsdauer. Man erkennt, daß eine etwa 75%ige Abnahme des Ausgangswertes nach etwa 6 Minuten erreicht wird. Danach nehmen die Werte kontinuierlich wieder zu, und zwar über das Ausgangsniveau hinaus. Die anfängliche Besserung wird also durch eine wesentliche, allerdings wieder vorübergehende Verschlechterung erkauft.

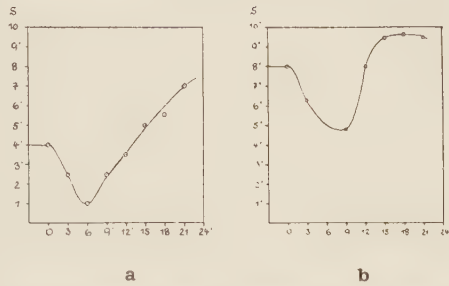


Abb. 6. Änderung der Schwundzeit S bei 3-minütlichen Abklemmperioden konstanter Abklemmdauer A.
a) bei stärkerer Narkose (0,75 g Urethan/kg). V_{XXII} (24.3.44): 14²⁰ A = 15,0%.
b) bei schwächerer Narkose (0,5 g Urethan/kg). V_{XXII} (24.3.44): 11⁴⁵ A = 50,0%.
Ordinate in beiden Abbildungen: Versuchsdauer in Minuten. — Abszisse in beiden Abbildungen: S in Sekunden.

Einen ähnlichen Kurvenverlauf für S findet man auch bei *schwächerer* Narkose (vgl. Abb. 6b). Es handelt sich um das gleiche Versuchstier wie bei dem voraus beschriebenen Versuche. In diesem Falle betrug die Abklemmzeit immer 50,0 Sekunden, der Abstand der Versuche war der gleiche, also 3 Minuten. Man sieht aus dem Verlauf der Kurve, daß hier das Minimum für S später auftritt, die Verbesserung geringer ist und bei der Rückkehr ein gewisses Niveau erreicht wird, das allerdings über dem Ausgangswert liegt.

Deutlicher noch sind diese Verhältnisse durch den Verlauf der q-Werte charakterisiert (vgl. Abb. 7), weil q eine von A unabhängige Größe ist. In Abb. 7 wurden die vorher beschriebenen Versuche zusammen dargestellt. Man erkennt wiederum, daß die absolute Zustandsverbesserung, berechnet nach der Veränderung von q, bei stärkerer Narkose ausgesprochener ist als bei schwächerer Narkose. Denn Abnahme von q bedeutet eine Verbesserung des Zustandes der Nervenzelle, Zunahme eine Verschlechterung. Die geringe Verbesserung bei schwächerer Narkose dürfte allerdings nicht den tatsächlichen Möglichkeiten entsprechen. Eine schnellere Aufeinanderfolge der Abklemmung, die aber aus methodischen Gründen undurchführbar ist, würde wahrscheinlich auch hier eine noch stärker ausgeprägte Abnahme des S- bzw. q-Wertes ergeben. Läßt man nämlich die Versuche in kürzeren als 3-minütlichen Intervallen folgen, dann wird bei den späteren Versuchen infolge der zu lange dauernden Anaemie bei der Abklemmung und der dadurch bestimmten Zustandsverschlechterung *schließlich* der Reflex dauernd

verschwunden bleiben. Aus diesem Grunde ist es zweckmäßiger, bei derartigen Versuchen von vornherein ein gleichbleibendes 3-minütliches Mindestintervall zu wählen.

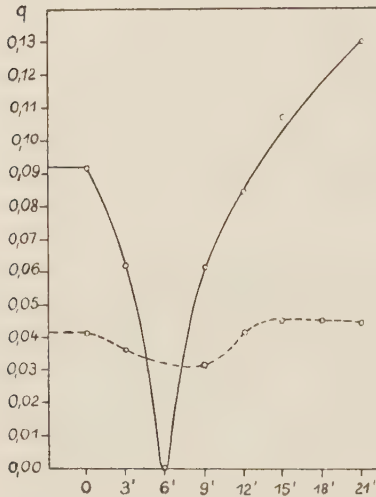


Abb. 7. Verhalten des Zustandskoeffizienten q bei 3-minütlichen Abklemmperioden konstanter Abklemmdauer A . $\circ-\circ$ bei stärkerer Narkose (entspricht dem Versuch der Abb. 6a). $\circ---\circ$ bei schwächerer Narkose (entspricht dem Versuch der Abb. 6 b).

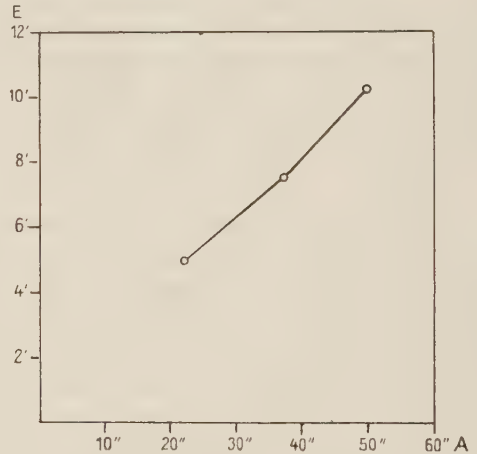


Abb. 8. Abhängigkeit der Zeit des Zustandes der erhöhten Erregbarkeit der Nervenzelle (E) (in Minuten) von der Abklemmdauer A (in Sekunden) bei einer Narkosetiefe von 1,0 g Urethan/kg. (Diese Charakteristik hat bei verschiedenen Tieren verschiedenen Steilheitsgrad.)

Der Zustand der gesteigerten Erregbarkeit der Vorderhornanglienzelle, der durch etwa alle 3 Minuten folgende Abklemmversuche ausgelöst wird, dauert also, wie die Ergebnisse zeigen, eine gewisse Zeit an und klingt dann wieder ab. Die Anstiegsdauer der Erregbarkeitsänderung richtet sich nach der Narkosetiefe. Aus anderen Versuchsserien, die an anderen Kaninchen angestellt worden waren, geht hervor, daß die Dauer des Zustandes erhöhter Erregbarkeit, im Folgenden E genannt, abhängig ist von der Abklemmdauer A . Und zwar besteht bei ein- und demselben Tier und bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen eine gewisse Proportionalität zwischen A und E . Abb. 8 zeigt diese Verhältnisse bei einem Tierversuch, bei dem, mit großen Intervallen beginnend, immer kürzere Pausen zwischen den einzelnen Versuchen gewählt wurden, um die Zeit (E) bestimmen zu können, deren Einhaltung bei gleichbleibender Abklemmzeit A konstante Werte für S lieferte, bei denen also der jeweilig entstandene Zustand gesteigerter Erregbarkeit nach der Abklemmung wieder abgeklungen war. Die Steilheit einer derartigen Charakteristik, die in Abb. 8 dargestellt ist, dürfte bei verschiedenen Tieren und verschiedener Narkosetiefe unterschiedlich sein. Der Ursache dieser individuellen Schwankungen wurde bisher noch nicht weiter nachgegangen. Zur Bestimmung des Ausgangszustandes, d. h. zur Bestimmung der charakteristischen Werte F_m bzw. q genügt es im allgemeinen, 15–20 Minuten vor einem Abklemmversuche zu warten.

4. O₂-Mangel

Nachdem die Grundgesetze über die Funktion der Ganglienzelle bei zeitlich begrenzter und variiert Absperrung der Blutzufuhr dargestellt sind, interessiert die Frage, wie sich die Nervenzelle unter der Wirkung bestimmter Einflüsse verhält. Als Beispiel für derartige Untersuchungen sei der künstlich herbeigeführte Sauerstoffmangel des Gesamtorganismus und damit auch der der Vorderganglienzelle gewählt. Es muß diesen Versuchen im Rahmen der vorliegenden Probleme deshalb eine so große Bedeutung beigemessen werden, weil sie nicht nur im Gefüge der Methodik eine wesentliche Bereicherung darstellen, sondern darüber hinaus wichtige Bestätigungen der bisher beschriebenen Theorien erbringen. Welche Wirkung hat also die Verminderung des O₂-Gehaltes der Einatemungsluft auf den Ausfall eines zusätzlichen Hypaemieversuches durch Abklemmung der Aorta hinsichtlich der genannten charakteristischen Werte q und Fm? Durch das Verfahren der Atmung von Sauerstoff-Stickstoff-Gemischen verschiedenen O₂-Gehaltes gelingt es sehr leicht, derartige Hypoxieversuche am Kaninchen durchzuführen. Das Vorgehen bei derartigen Versuchen war folgendes: Zunächst wurden nach genügend langer Pause die Grundwerte Fm und q bestimmt, dann wurde bei genügend langem Intervall (E) mit einer konstanten, übermaximalen Abklemmzeit (A > Fm) der Ausgangswert für S festgestellt und diese Bestimmung nach Beginn der Gemischatmung in Abständen von 15 Minuten mit derselben Abklemmzeit wiederholt. In Abb. 9 sind derartige Versuche, die mit 4 verschiedenen Gemischen (3, 5, 7 und 9% O₂) durchgeführt wurden, graphisch dargestellt.

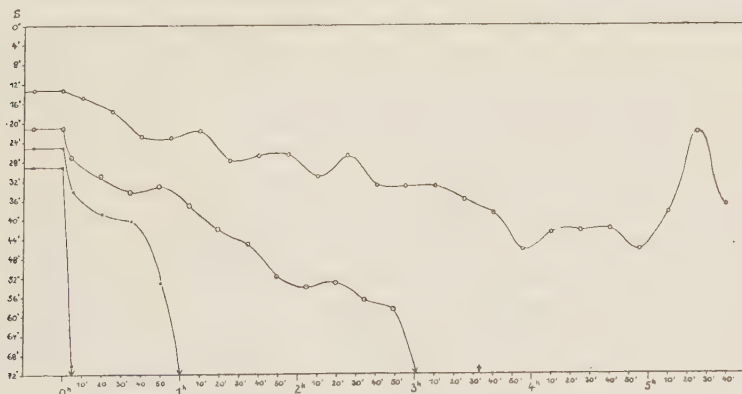


Abb. 9. Zustandsänderung der Vorderhornanglienzelle, gemessen als Wert S bei konstanter Abklemmdauer A, bei 4 Versuchen mit Atmung verschieden O₂-haltiger O₂-N₂-Gemische. — Abszisse: Versuchsdauer vom Beginn der Gemischatmung gerechnet. — Ordinate: S-Werte (in reziproker Anordnung). o—o 9%, ○—○ 7%, ●—● 5%, ×—× 3%. (Grundwerte vgl. Tabelle I).

Es handelt sich um 4 gleichaltrige, 10 Monate alte Versuchstiere, die aus demselben Wurf stammten. Außerdem waren diese fast gleichgewichtig (2,7—2,9 kg) (vgl. Tab. I). Aus der Tabelle I lassen sich die Grundwerte dieser Versuche ansehen. Die Zustandskoeffizienten q für den Zustand der Tiere vor der Gemischatmung

sind nur wenig verschieden. Die Narkosedosis betrug mit Ausnahme des Versuches VI, bei dem mit 1,0 g Urethan/kg narkotisiert worden war, durchweg 1,25 g Urethan/kg. Auffällig ist, daß die beiden weiblichen Tiere einen verhältnismäßig niedrigeren Koeffizienten aufwiesen als die männlichen, ein Umstand, der sowohl auf eine bessere Narkoseverträglichkeit als auch auf eine bessere O_2 -Mangeltoleranz der weiblichen Tiere hindeutet.

Tabelle I zu Abb. 9

| Ver- suchs- num- mer Datum | Geschl. | Alter | Gew. | Narkose | O_2 -Gehalt des geatmeten N_2O_2 - Gemisches in % O_2 | Ab- klemm- dauer (über- max., konst.) in Sek. | Ausgangs- wert der Schwund- zeit S_A | Zustandskoeff- zient vor Beginn der Ge- mischatmung $\log S_A$ $q A = A \cdot \log e$ |
|--|---------|---------|--------|-------------------|---|---|---|--|
| V VI (1. 9. 43) | ♂ | 10 Mon. | 3,0 kg | 1,00 g Urethan/kg | 3 % | 45,0 " | 29,0 " | 0,0748 |
| V VII (3. 9. 43) | ♂ | 10 Mon. | 2,7 kg | 1,25 g Urethan/kg | 5 % | 50,0 " | 25,2 " | 0,0658 |
| V VIII (7. 9. 43) | ♀ | 10 Mon. | 2,9 kg | 1,25 g Urethan/kg | 7 % | 50,0 " | 21,1 " | 0,0615 |
| V IX (8. 9. 43) | ♀ | 10 Mon. | 2,8 kg | 1,25 g Urethan/kg | 9 % | 60,0 " | 13,3 " | 0,0432 |

Trotz der verschiedenen Ausgangswerte für S läßt sich aber bei den verschiedenen Gemischatmungsversuchen ein ganz typischer Verlauf der S-Werte feststellen. Die Schwundzeit S steigt nämlich bei genügend langen Pausen umso steiler an (in den Kurven sind diese Verhältnisse reciprok dargestellt), je geringer der O_2 -Gehalt der Einatmungsluft ist. Ein sehr rapider Anstieg ist stets bei 3% O_2 in der Einatmungsluft zu verzeichnen. Wird bei einem solchen Versuch nicht unmittelbar, nachdem beispielsweise ein Wert für S von 70—80 Sekunden erreicht wird, die Gemischatmung abgesetzt, dann ist mit einem baldigen Verenden des Tieres zu rechnen. Der Eintritt dieses Ereignisses kann aber, wie auch in dem vorliegenden Falle geschah, durch Frischluftzufuhr verhindert werden, so daß das Tier zu anderen Versuchen noch brauchbar ist.

In dem 2. Versuche wurde dagegen mit Einatmung eines Gemisches von 5% O_2 die Erhöhung des S-Wertes so weit getrieben, daß eine irreversible Schädigung des Rückenmarkes eintrat. Die Folgen des O_2 -Mangels konnten trotz Frischluftzufuhr nicht mehr beseitigt werden. Der Reflex kehrte bis zum Tode, der 38 Minuten nach Einsetzen der Frischluftzufuhr erfolgte, nicht mehr wieder. Der Verlauf des dritten Gemischversuches mit 7% O_2 in der Einatmungsluft war wesentlich verzögerter hinsichtlich der kritischen Änderung der Schwundzeit. Nach etwa 3 Stunden Versuchsdauer wird erst der kritische S-Wert erreicht. Die Gemischatmung wurde aber weitergeführt, der Reflex verschwand daraufhin völlig und kehrte bei Aufhebung der Aortenabklemmung nicht wieder. Die Atmung blieb noch etwa 30 Minuten intakt, bis schließlich durch Lähmung auch des Atemzentrums der Tod eintrat. Dieser Verlauf konnte auch bei anderen derartigen Versuchen beobachtet werden.

Im Verlaufe des 4. Versuches endlich, bei dem das Tier mit 9% O_2 beatmet wurde, ließ über 5 Stunden 40 Minuten die Leistung der Vorderhornanglienzellen, wie man an dem Verlauf der S-Werte erkennen kann, nur wenig nach. Vielmehr kam es schließlich wieder zu einer Erholung, die als Ausdruck einer „Höhenumstellung“ aufgefaßt werden muß.

Der Versuch konnte aus äußeren Gründen nicht weiter durchgeführt werden. Er scheint aber doch den Beweis liefern zu können, daß auch für Tiere wie Kaninchen, an denen diese Tatsache bisher experimentell noch nicht betätigt wurde, eine Grenzkonzentration des O_2 -Gehaltes der Einatmungsluft besteht, für die solche Tiere eine völlige Anpassungsfähigkeit besitzen. Dieses Umstellungsvermögen ist, wie aus dem vorliegenden Versuchsmaterial hervorgeht, in durchaus verschiedenem Maße ausgeprägt. Es wurden z. B. Kaninchen gefunden, bei denen eine Beatmung mit 9% O_2 keine Anpassung erkennen ließ, die dabei vielmehr ebenfalls einen kritischen Abfall des S-Wertes zeigten, der allerdings verzögerter auftrat als bei Atmung von Gemischen mit geringerer O_2 -Konzentration.

Ein sehr wichtiger Faktor, der die Anpassungsfähigkeit und damit auch die O_2 -Mangeltoleranz des Zentralnervensystems beeinflusst, ist im Alter der Tiere zu suchen. Abb. 10 zeigt zum Vergleich zwei Versuche mit 5 und 7% O_2 bei einem 7 Monate alten Tier und solche bei zwei Kaninchen im Alter von 10 Monaten. Es wird deutlich, daß die älteren Tiere um ein vielfaches höhenfester waren als das junge, gemessen an der Versuchsdauer, bis zu der es zur kritischen Änderung des S-Wertes kam. Da es sich bei den Versuchen mit 5% O_2 in beiden Fällen um männliche Tiere handelte, kann der oben angeführte geschlechtsbedingte Unterschied diese Differenz in der O_2 -Empfindlichkeit nicht bedingt haben. Sie könnte vielmehr auf den Altersunterschied bezogen werden, da auch die Narkosetiefe in allen drei Fällen die gleiche war.

Es taucht nunmehr die wichtige Frage auf, welche Wirkung die häufiger gesetzte, zusätzliche Hypaemie bei O_2 -Mangelbeatmung auf die Funktionstüchtigkeit der Vorderhornanglienzelle hat. Diese Untersuchungen wären schon deshalb wichtig, um aus ihnen Rückschlüsse auf die Entstehungsweise der bereits erwähnten Erregbarkeitssteigerung nach einmaliger Hypaemisierung des Rückenmarkes zu ziehen. In Abb. 11 (o—o) ist einer von mehreren derartigen Versuchen graphisch dargestellt. Zum Vergleich eines in 3-minütlichem Abstand hypaemisierten Tieres ist der Verlauf der S-Werte bei einem Gemischversuch mit 7% O_2 eines gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen und gleichschweren Kaninchens mit gleicher Narkosetiefe eingezeichnet, bei dem nur in 15-minütlichem Abstände der S-Wert bestimmt wurde. Als bemerkenswerter Unterschied dieser beiden Versuche erscheint, daß derjenige mit 3-minütlichem Abstand der Abklemmung (die Dauer der Abklemmung war übrigens in beiden Versuchen auch gleich und betrug 50 Sekunden) während der Gemischatmung eine sehr typische Verkürzung der S-Zeit auf-

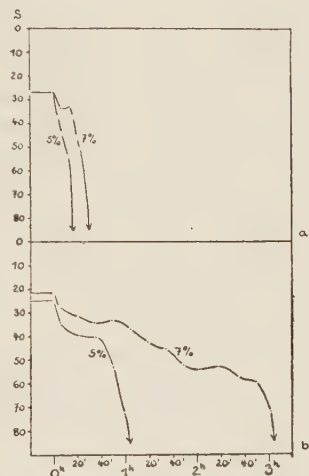


Abb. 10. Einfluß des Alters auf die O_2 -Mangel-Toleranz.

a) Kaninchen ♂ (3 kg); 1,25 g Urethan/kg (7 Monate) A = 40".

b) 5% ♂ 1,25 g Urethan/kg (10 Monate). A = 50".

7% (s. Tab. I: V VIII). (Die Zeiteinteilung der Ordinate Abb. b gilt auch für Abb. a)

wies, die sogar zeitweise so weit ging, daß der Reflex nicht mehr verschwand. An den Kurven der Reflexausschläge war in diesen Fällen nur an einer leichten Einsenkung der Reflexhöhe zu bemerken, daß eine Abklemmung der Aorta vorausgegangen war. Das volle Ausmaß der relativen Zustandsänderung der Vorderhornanglienzelle ist also durch die Bestimmung des S-Wertes solcherweise noch nicht einmal in seinem ganzen Umfange erfaßbar. Die Versuche beweisen aber, daß der anfangs beschriebene Zustand der erhöhten Erregbarkeit der Rückenmarkszelle nach Abklemmung der Aorta, der durch eine bestimmte Frequenz der Wiederholung der Abklemmung summiert werden kann, in seinem Ausmaß von dem Grad des O_2 -Mangels abhängig ist. Besteht bereits eine Hypoxämie, die jeweils während der Abklemmung noch vertieft wird, dann kommt es offensichtlich zu einer besonders ausgeprägten und lang andauernden Verkürzung der Schwundzeit, also zu einer Verbesserung der Leitungsfähigkeit des Rückenmarkes bezüglich des Reflexablaufes, wie er unter anderen physiologischen Bedingungen nicht beobachtet werden kann.

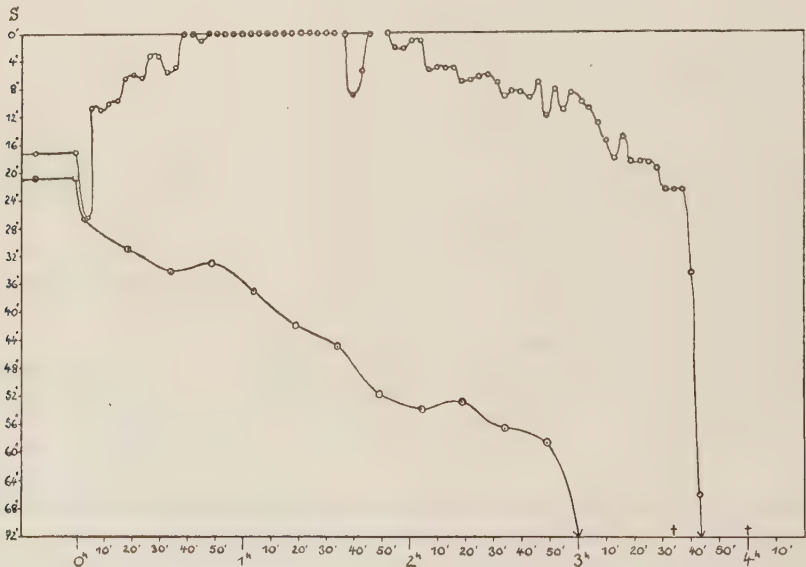


Abb. 11. Einfluß der Häufigkeit der Abklemmperioden während der Gemischatmung (7 % O_2) auf die Schwundzeit S. o—o V_X (10. 9. 43); \circ 2,8 kg (Wurf: Nov. 42) 1,25 g Urethan/kg. \odot — \odot V_{XIII} (7. 9. 43); \circ 2,9 kg (Wurf: Nov. 42) 1,25 g Urethan/kg. — Abklemmzeit 50", Gemisch 7 % O_2 . — Abstand der Versuche o—o 3 Min. \odot — \odot 15 Min.

Es ist aus diesen Versuchen ersichtlich, daß durch den O_2 -Mangel des Gesamtorganismus eine Änderung in der Leistungsfähigkeit der Vorderhornanglienzelle hervorgerufen wird, die sich bei häufiger Wiederholung der Entladungsvorgänge über lange Zeit hinzieht, sehr viel länger jedenfalls, als dies ohne die Hypoxie des Gesamtorganismus möglich ist. Man kann diesen Vorgang als „Nerventreppe“ bezeichnen, wobei man die Entstehung

eines ähnlichen Zustandes in der Muskelzelle als Analogon heranzieht. Bei dieser Betrachtungsweise würde man zu dem Schluß kommen, daß jede „Treppe“ als eine Leistungssteigerung der Zelle aufzufassen ist, die offenbar gerade unter ungünstigen Verhältnissen, also bei O_2 -Mangel zustande kommen kann. Neuere Versuche über die Entstehung der Herztreppe von *Bauereisen*²³, auch die eingangs erwähnten Beobachtungen *van Harrevelds*¹⁴, lassen solche Schlüsse auf Grund analoger Verhältnisse als berechtigt erscheinen. Die Leistungssteigerung der Nervenzelle ist allerdings nicht mechanisch faßbar oder quantitativ als Arbeit pro Zeiteinheit meßbar, sondern macht sich als eine verbesserte Leitungsfähigkeit oder Erregbarkeitssteigerung geltend. Diese Leistung steht aber durchaus in Parallele zur Leistung der Muskelzelle unter sog. Treppenbedingungen. Durch Größen, wie den anfangs entwickelten Zeitwert F_m bzw. den Zustandskoeffizienten q , die sich bei derartigen Leistungssteigerungen in gesetzmäßiger Weise ändern, ist diese Leistungssteigerung der Nervenzelle auch quantitativ bestimmbar. (Näheres S. 239 ff.)

Jede erhöhte Leistung führt schließlich auch zur Ermüdung. Die S-Werte, die in dem genannten Versuche (vgl. Abb. 11) nach einer anfänglichen kurzen Erhöhung (dieser Befund wurde auch bei anderen Versuchen, allerdings verschieden stark ausgeprägt, erhoben) eine allmähliche Abnahme erfuhren, und dann fast $1\frac{1}{2}$ Stunden lang auf der Null-Linie lagen, stiegen schließlich wieder an. Erst kurz vor dem Exitus, zu dem es durch Fortsetzung der O_2 -Mangelbeatmung schließlich kam, fielen die S-Werte kritisch ab. Vergleicht man beide in der Abb. 11 dargestellten Versuche hinsichtlich dieses kritischen S-Wertes und des Zeitpunktes, in dem es zum letalen Ausgang kam, dann könnte man vielleicht dem Tier, von dem eine häufigere, muskuläre und nervöse Tätigkeit verlangt wurde, im ganzen eine größere O_2 -Mangeltoleranz zusprechen. Diesem Schluß wäre aber entgegenzuhalten, daß dieses Tier mit der besseren Höhenfestigkeit vor Beginn der Gemischatmung einen günstigeren Zustandkoeffizienten aufwies, sodaß die Unterschiede hinsichtlich der Höhenfestigkeit möglicherweise auf die individuellen, zunächst nicht anders erklärbaren Zustandsverschiedenheiten der Nervenzelle vor Beginn des Versuches zurückzuführen sind. Eine andere Tatsache ist aber aus den Versuchen mit großer Wahrscheinlichkeit abzuleiten, daß nämlich ein Leistungszuwachs der Nervenzelle in dem oben geschilderten Sinne keinen erheblichen Einfluß auf die Gesamtdauer der ausgehaltenen Zeit wie auch auf die tödliche Grenze im O_2 -Mangelversuch haben dürfte.

Die bisher besprochenen Versuche über den Einfluß der O_2 -Mangelatmung auf die Funktion der Ganglienzelle des Rückenmarkes ergaben die sehr wichtige Feststellung, daß es einen Zeitwert gibt, der mit der O_2 -Empfindlichkeit des Tieres oder mit seiner Höhenfestigkeit in ganz gesetzmäßigem Zusammenhang steht. Diese Zeit t_c wird gemessen vom Beginn der Gemischatmung und bis zu dem Zeitpunkt, in dem es zum kritischen Abfall des S-Wertes kommt, vorausgesetzt, daß die Dauer der Abklemmung in einer solchen Versuchsserie konstant gehalten wurde. Die Konstanz von A ist wichtig, um die Nervenzellen immer den gleichen Bedingungen zu unterwerfen. Der sog. „kritische Wert für S“ ist — unter der Voraussetzung einer konstanten Abklemmdauer A von 40—60 Sekunden — bei einem Wert von etwa 70—80 Sekunden erreicht. Exakterweise müßte der durch diesen Wert charakterisierte „kritische Zustand der Ganglienzelle“ durch den entsprechen-

den q -Wert angegeben werden. Es genügt aber, diesen Zeitpunkt nach dem Erreichen des genannten Wertes für S zu bestimmen, da er mit einem entsprechenden kritischen Anstieg des q -Wertes zusammenfällt.

Die Zeit t_c , die von Beginn der Gemischatmung bis zum Erreichen des kritischen Zustandes verstreicht, steht nämlich in einer ganz gesetzmäßigen Abhängigkeit vom Ausgangszustand q_A . Abb. 12 zeigt eine graphische Darstellung dieses Gesetzes. Die in dieser Darstellung ausgewerteten Versuche wurden mit 7%, 5% und 3% O_2 in der Einatemungsluft angestellt.

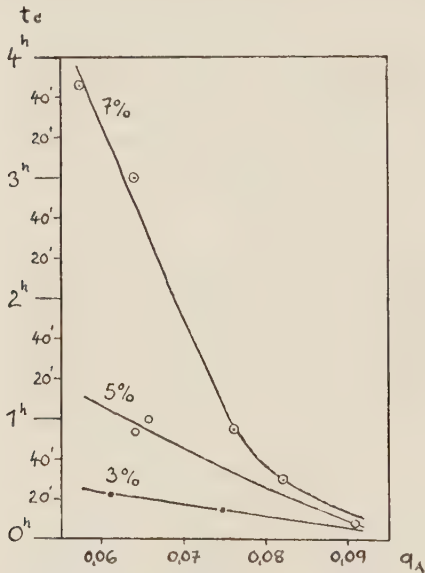


Abb. 12. Abhängigkeit der O_2 -Mangel-toleranz der Ganglienzelle, gemessen als Zeit (t_c) vom Beginn der Gemischatmung bis zum Eintritt des Wertes der kritischen Schwundzeit

($S \approx 80\%$; $\frac{AS \text{ [sec]}}{At \text{ [min]}} > 3,0$),
von dem Zustandskoeffizienten vor
Beginn des Versuches (q_A).

- 4 verschiedene Versuche bei 7% O_2 eines O_2 - N_2 -Gemisches.
- 3 Versuche bei 5% O_2 .
- 2 Versuche bei 3% O_2 .

Gemischatmung bis zum Auftreten erster Störungen im Bereich des Animalischen. Auf die Zusammenhänge zwischen den vorliegenden Befunden und den beim Menschen erhobenen soll später noch eingegangen werden. Sie seien zunächst nur erwähnt, um die Bedeutung der Zustandsgröße q zu erläutern.

Die von steigendem q_A abhängigen Werte für t_c nähern sich, wenn man den dargestellten Kurven der Abb. 12 folgt, wahrscheinlich asymptotisch einem endlichen, geringen Werte von t_c . Dieser Umstand bedeutet, daß bei einem sehr schlechten Ausgangszustand der Nervenzelle jeder O_2 -Mangel, wie geringgradig er auch sein mag, innerhalb einer endlichen, aber sehr kurzen Zeit zum kritischen Zustand führt.

Man erkennt, daß bei einem bestimmten O_2 -Gehalt die O_2 -Mangel-toleranz, gemessen als Zeit t_c , umso größer ist, je geringer q_A , d. h. je günstiger der Ausgangszustand der Zelle vor Beginn des Versuches lag. Außerdem wird aus der Darstellung deutlich, daß t_c für mittlere Werte von q_A in logarithmischer Abhängigkeit vom O_2 -Gehalt der Einatemungsluft steht.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß sich durch die Feststellung des q_A -Wertes bereits im Voraus die O_2 -Empfindlichkeit bzw. Höhenfestigkeit des Tieres bestimmen läßt. Für mittlere Werte von q_A besteht eine logarithmische Abhängigkeit für t_c vom O_2 -Gehalt der Einatemungsluft.

Diese Gesetzmäßigkeit hat ein Analogon in dem von Eb. Koch¹⁶ beim Menschen gefundenen „Zeitgesetz der Erträglichkeit des plötzlichen Sauerstoffmangels“. Die Höhererträglichkeit wurde bei den Versuchen am Menschen gemessen als Zeit von dem Beginn der

5. Beziehung zwischen F_m und q

Bei den letztgeschilderten Versuchen wurde ausschließlich von der Veränderung der S -Werte bzw. der Zustandsgröße q gesprochen. Es erhebt sich aber die Frage, wie sich bei den genannten Bedingungen der unterschiedlichen Narkosetiefe, der verschiedenen großen Versuchsintervalle und des verschiedengradigen O_2 -Mangels des Gesamtorganismus die Funktionszeit F bzw. deren Maximum F_m verhält. Da sich F unabhängig von der Schwundzeit S verändert, wie eingangs dargestellt wurde, und in seiner Größe gleich der Abklemmdauer A ist, vorausgesetzt, daß das Maximum F_m nicht überschritten wird, interessiert also nur die Beziehung von F_m zu q bzw. zu S .

Wir sahen bisher, der Zustandkoeffizient q stellt das vergleichbare Maß für alle Zustandsänderungen der Nervenzelle dar und ist bei konstanter Abklemmdauer direkt proportional dem Logarithmus der Schwundzeit S .

$$q = \frac{\log S}{A \cdot \log e} \quad (4)$$

Die Abhängigkeit der maximalen Funktionszeit F_m von dieser Zustandsgröße q läßt sich auf Grund von Versuchen empirisch bestimmen. In Abb. 13 sind 44 Versuchswerte für q und F_m desselben Kaninchenversuches graphisch dargestellt. In verschiedenen Zeichen erscheinen die Werte bei unterschiedlicher Narkosetiefe. Es sei bemerkt, daß es sich bei allen diesen dar-

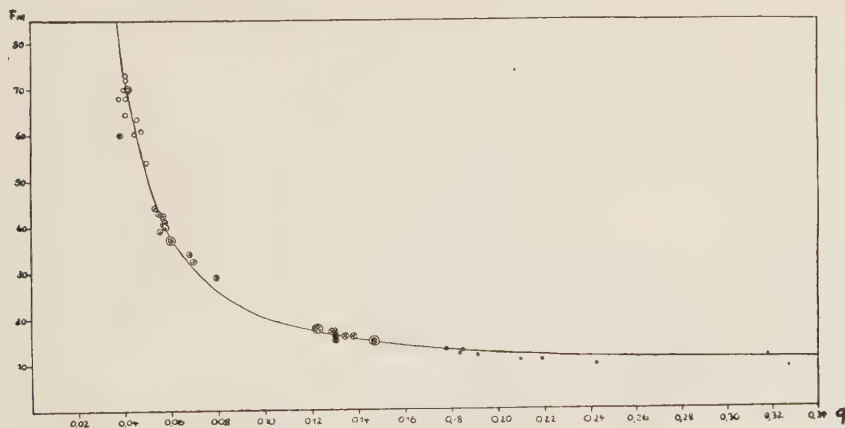


Abb. 13. Beziehung zwischen Zustandkoeffizient q und maximaler Funktionszeit F_m bei verschiedener Narkosetiefe (44 Versuchswerte bei ein und demselben Kaninchenversuch Vxxxvii [29. 11. 44] ♀ 3,5 kg, 8 Monate alt).

- ohne Narkose (12 Versuche nach kurzem Ätherrausch)
- 0,5 g Urethan/kg (13 Versuche)
- ⊕ 1,25 g Urethan/kg (10 Versuche)
- 1,5 g Urethan/kg (9 Versuche)

Ausgezogene Kurve: $F_m = p \cdot q^{-n} + b$ ($n = 2,0$; $b = 10,0$; $p = 0,1$)

gestellten Einzelwerten um solche handelte, die in Serien von Versuchen bei verschiedener Narkosetiefe zustande gekommen waren, bei denen durch kurze Intervalle E (3—10 Minuten) steigende Werte von F_m erzielt worden waren (Methodik s. A 3). Bemerkenswerterweise hängt F_m trotz verschiede-

ner Narkosetiefe und unterschiedlicher Intervalle E in stets gesetzmäßiger Weise von q ab, wie die erstaunlich geringe Streubreite der Versuchswerte beweist.

Die mathematische Analyse der aus den Versuchswerten gewonnenen Mittelwertskurve (sie ist in die Abb. 13 miteingezeichnet) ergibt eine polytrope Kurve oder höhere Hyperbel:

$$F_m = p \cdot q^{-n} + b \quad (5)$$

Die Parameter p und n ($p = 0,1$; $n = 2,0$) sind als überindividuelle, wahrscheinlich artspezifische Konstanten aufzufassen, die unter den gegebenen Versuchsbedingungen (Frequenz der Reflexauslösung usw.) bei allen Kaninchen Gültigkeit haben (vgl. auch Abb. 15 und 16). Der Parameter b der Formel (5) dagegen zeigte bei den einzelnen Tieren unterschiedliche Werte, die etwa zwischen 10,0 und 17,0 lagen. (Die 4 Versuche der Abb. 15 ließen sich durch einen gemeinsamen Parameter $b = 16,0$ graphisch darstellen.)

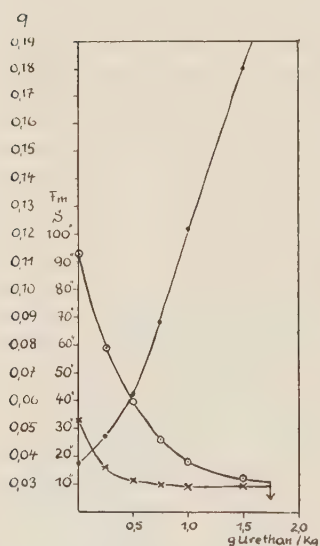


Abb. 14. Verhalten der Werte F_m , S und des Zustandskoeffizienten q bei schrittweiser Vertiefung der Narkose (Anfangswerte ohne Narkose). VXXIX (14. 2. 45) Kaninchen ♂ 3,2 kg, 11 Monate alt (bei 1,75 g Urethan/kg waren keine Reflexe mehr auslösbar).

○—○ F_m
●—● q
×—× S_{F_m}

Da der Parameter b in der Formel (5) Zeitdimension besitzt, steht er möglicherweise in Beziehung zur anatomisch unterschiedlichen Länge oder Art der Verzweigung des wirksamen Gefäßabschnittes, der zwischen Abklemmstelle der Aorta und dem Kapillargebiet der Vorderhornzellen liegt. Die Gültigkeit dieser Annahme kann zunächst noch nicht bewiesen werden. Vielleicht hängt die Größe des Parameters b auch mit noch ungeklärten funktionellen Besonderheiten zusammen.

Im Gegensatz zu den Konstanten p und n kann der Zustandskoeffizient q bei sonst völlig gleichen Voraussetzungen bezüglich Alter, Gewicht, Geschlecht und Narkosetiefe unter verschiedenen Tieren durchaus unterschiedlich sein. Diese Tatsache wird durch Versuche erhärtet, die zeigten, daß die absoluten Werte von q und F_m für gleiche Narkosetiefe sich bei einer größeren Zahl von Tieren innerhalb des Kurvenzuges der Formel (5) überschneiden. Bei ein und demselben Falle bedingt allerdings eine geringe Dosis des Narkotikums, bezogen auf das Körpergewicht, stets einen niedrigen Wert für q bzw. höheren für F_m , während die stärkere Narkose die q -Werte vergrößert und die F_m -Werte verkleinert.

Für diese Abhängigkeit der Werte F_m und q von der Narkosetiefe gilt die in Abb. 14 dargestellte Charakteristik. (Die dem F_m zugehörigen S -Werte sind ebenfalls mit abgebildet.) Die absoluten Werte für F_m und q zu Beginn des Versuches, sowie die Veränderung mit Erhöhung der wirksamen Dosis des Narkotikums sind wie schon gesagt bei den einzelnen Tieren unterschiedlich. Die Beziehung von F_m zu q hat jedoch den in Formel (5) zum Ausdruck kommenden gesetzmäßigen Charakter: q^n ver-

hält sich reziprok F_m oder, wenn man von dem Parameter b absieht, das Produkt $F_m \cdot q^n$ ist eine Konstante.

Eigentümlicherweise ruft Sauerstoffmangel dieselbe Veränderung von q und F_m hervor wie eine Vertiefung der Narkose. Dieses Faktum möge Abb. 15 zeigen. In diese sind Versuchswerte von q und F_m von 4 verschiedenen Gemischtatmungsversuchen mit 3 %, 5 % und 7 % O_2 eingetragen. Die Ausgangswerte für q und F_m sind besonders markiert.

Es wird im Vergleich mit den Befunden der Abb. 9 deutlich, daß die Zustandsverschlechterung während der O_2 -Mangelbeatmung mit einer Vergrößerung des q - und einer entsprechenden Verkleinerung des F_m -Wertes einhergeht, in ähnlicher Weise, wie dies eine Vertiefung der Narkose erreicht. Auf die Folgerungen, die sich daraus für die Theorie der Narkose ergeben, soll später noch eingegangen werden. Die ausgezogene Mittelwertkurve der Abb. 15 entspricht der der Abb. 13 und stellt ebenfalls die genannte höhere Hyperbel (Formel 5) mit denselben Konstanten $p = 0,1$ und $n = 2,0$ dar. Doch hat der Parameter b , wie schon erwähnt, den Wert 16,0, wodurch die ausgezogene Kurve um den Differenzwert 6,0 nach dem Ende der grösseren Werte der Ordinate verschoben ist.

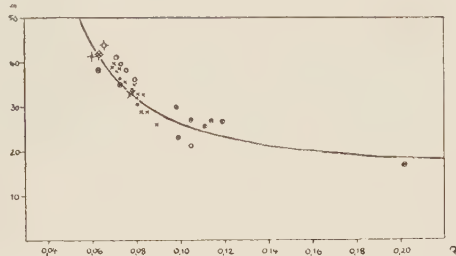


Abb. 15. Veränderung von q und F_m bei O_2 -Mangel (23 Versuchswerte aus 4 verschiedenen Kaninchenversuchen).

- 3 % O_2 V_{IX} (8. 9. 43) 1,25 g Urethan/kg (3 Werte).
- 5 % O_2 V_{VIII} (3. 9. 43) 1,25 g Urethan/kg (6 Werte).
- ⊕ 5 % O_2 V_{XXVI} (22. 11. 44) 1,00 g Urethan/kg (10 Werte).
- × 7 % O_2 V_{VIII} (7. 9. 43) 1,25 g Urethan/kg (14 Werte).
- Ausgangswert vor der Atmung des O_2 armen N_2 - O_2 -Gemisches.

Ausgezogene Kurve: $F_m = p \cdot q^{-n} + b$
($n = 2,0$; $b = 16,0$; $p = 0,1$)

Steht die Nervenzelle unter Treppenbedingungen, d. h. wird bei kürzeren Intervallen der Abklemmperioden in ihr ein Zustand erhöhter Erregbarkeit aufgebaut, dann folgen die Änderungen von q und F_m ebenfalls der genannten Funktion (Formel 5). In diesem Falle werden jedoch mit steigenden Werten von F_m die q -Werte entsprechend geringer.

In die Abb. 16, aus der diese Verhältnisse zu ersehen sind, wurden außerdem noch Versuchswerte (mit anderen Zeichen) eingetragen, die bei dem gleichen Tiere in einem kurzfristigen Gemischtatmungsversuche mit 5 % O_2 gewonnen waren. Diese wie die durch kürzere Intervalle der Abklemmperioden gewonnenen Werte von q und F_m liegen mit einer erstaunlichen Genauigkeit auf der beschriebenen Mittelwertkurve der Beziehung $F_m = p \cdot q^{-n} + b$. Diese Fälle sind nur als Beispiel für viele andere anzusehen, bei denen ganz gleichartige Ergebnisse gefunden wurden (vgl. auch Abb. 13).

Die bisher dargestellten Versuche lassen also den Schluß zu, daß das allgemeine Gesetz, das sich in der Beziehung zwischen der Zustandsgröße q und der maximalen Funktionszeit F_m ausdrückt, bei den verschiedensten Zuständen, also bei verschiedener Narkosetiefe, bei verschieden ausgeprägtem und vorgetriebenem O_2 -Mangel oder unter sog. Treppenbedingungen stets gültig bleibt. Die Konstanten p und n der dargestellten Funktion (5) gelten für alle Individuen derselben Tierart ohne Unterschied des Alters, Körpergewichtes und Geschlechtes. Lediglich der Parameter b zeigt bei den einzelnen Tieren eine gewisse Änderung, die möglicherweise mit noch ungeklärten morphologischen oder funktionellen Verschiedenheiten zusammenhängt.

6. Beziehung zwischen F_m und S_{F_m}

Um die Gültigkeit der in Abb. 4 und 13 dargestellten Funktionen (3) und (5) noch auf einem anderen Wege zu beweisen, wurden die den F_m -Werten zugehörigen S -Werte (im Folgenden mit S_{F_m} bezeichnet) graphisch dargestellt (vgl. Abb. 17); es wurden in diesem Falle die F_m - und S_{F_m} -Werte denselben Versuchen entnommen, deren F_m - und q -Werte in der Abb. 13 wiedergegeben sind. Es zeigt sich, daß S_{F_m} bei steigendem F_m nur geringgradig, dagegen bei sehr niedrigen F_m -Werten, also bei schlechtem Zustand der Nervenzellen, sehr erheblich zunimmt. Dieses Verhalten ließ sich ebenso auch in anderen Versuchsserien nachweisen.

Mathematisch ist diese Beziehung von F_m zu S_{F_m} sehr leicht dadurch zu definieren, daß man den Wert für q aus der Formel (5) in die Gleichung (3) substituiert, wobei in diese statt des variablen S der bestimmte Wert S_{F_m} eingesetzt werden muß. Die neue Gleichung lautet dann:

$$S_{F_m} = e^{F_m \cdot \left(\frac{p}{F_m - b}\right)^{\frac{1}{n}}} + c \quad (6)$$

Die graphische Form dieser Funktion (mit den für den Versuch V_{XXVII} gültigen Parametern) ist in die Abb. 17 mit eingezeichnet. Man erkennt die weitgehende Übereinstimmung des errechneten Verlaufes mit dem der experimentell gefundenen Wertepunkte. Durch die Übereinstimmung der Funktion (6) mit den experimentellen Ergebnissen wird gleichzeitig die Richtigkeit der Definition des Zustandskoeffizienten q bewiesen. Denn ohne die Formeln (3) und (5), die q enthalten, wäre es nicht leicht möglich gewesen, die komplizierte Exponentialfunktion (6), deren Exponent nach Art einer höheren Hyperbel modifiziert ist, aus den experimentellen Ergebnissen abzuleiten.

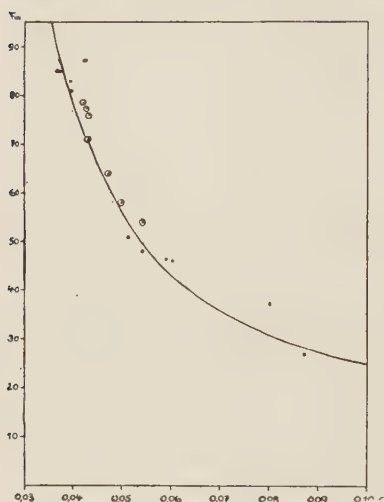


Abb. 16. Beziehung zwischen q und F_m bei 5-minütlicher Abklemmung der Aorta ($A = F_m$).

○ V_{XXV} (20. 11. 44) 0.5 g Urethan/kg (7 Werte aus einem Versuch).

● Atmung eines N_2O_2 -Gemisches von 5% O_2 bei denselben Tiere und derselben Narkosetiefe (11 Werte aus 2 Versuchen).

— Ausgezogene Kurve: $F_m = p \cdot q^{-n} + b$ ($n = 2,0$; $b = 15,0$; $p = 0,1$).

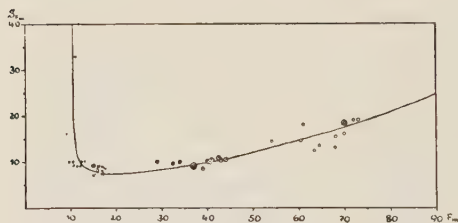


Abb. 17. Beziehung zwischen F_m und dem zugehörigen S -Wert (S_{F_m}) (sämtliche Versuchswerte des Versuches V_{XXVII} [29. 11. 44] sind dargestellt, deren q - und F_m -Werte mit denselben Zeichen in die Abb. 13 eingetragen sind). Ausgezogene Kurve:

$$S_{F_m} = e^{F_m \cdot \left(\frac{p}{F_m - b}\right)^{\frac{1}{n}}} + c$$

($n = 2,0$; $p = 0,1$; $b = 10,0$; $c = 0$).

7. Zusammenfassung aller gesetzmäßigen Beziehungen für die praktische Auswertung

Durch Kenntnis der beschriebenen Gesetzmäßigkeiten lassen sich also bestimmte Voraussagen (z. B. über die Höhenfestigkeit, Narkosetiefe usw.)

schon auf Grund eines einzigen Abklemmversuches bestimmter Abklemmdauer machen. Mit Hilfe der Formel $q = \frac{\log \cdot S}{A \cdot \log e}$ (4) kann aus der Abklemmdauer A und der gemessenen Schwundzeit S die wichtige Zustandsgröße q berechnet werden. Aus der Formel $S = e \cdot q \cdot A$ lassen sich dann ohne weiteres die zugehörigen S-Werte bei verschiedener Abklemmdauer A errechnen, vorausgesetzt, daß die Bedingungen der Beziehung Abb. 8 Gültigkeit besitzen, und daß der Zustand, meßbar als Koeffizient q, unverändert blieb (vgl. dazu die Kurvenschar der Abb. 18). Mit Hilfe der Beziehung $F_m = p \cdot q^{-n} + b$ ist auch die maximale Funktionszeit Fm bei einem

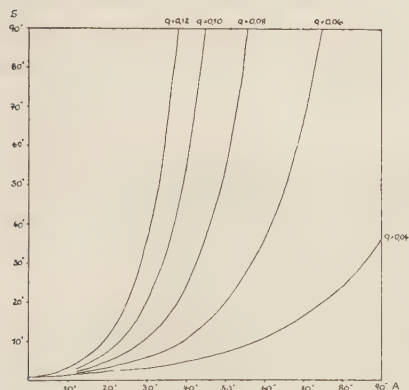


Abb. 18. Darstellung der Beziehung $S = e \cdot q \cdot A$ für verschiedene Werte von q (A und S in Sekunden).

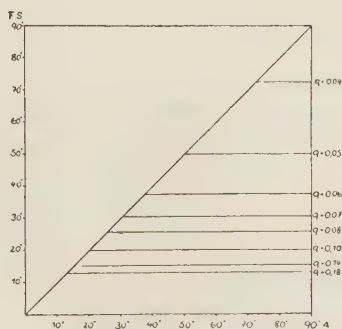


Abb. 19. Darstellung der Beziehung $F = A$; F_m nach der Formel $F_m = p \cdot q^{-n} + b$ für verschiedene Werte von q. ($p = 0,1$; $n = 2,0$; $b = 10,0$).

bestimmten Zustand q errechenbar (vgl. die Kurvenscharen der Abb. 19). Damit sind auch die möglichen Werte von F bei gegebenen Abklemmzeiten A nach der Formel $F = A$ (für $A < F_m$) gegeben. Schließlich können Kurvenscharen konstruiert werden für die Abhängigkeit des Wertes S_{F_m} (d. h. der einem bestimmten F_m -Wert zugehörigen Schwundzeit) von der maximalen Funktionszeit F_m bei verschiedenen Werten des Parameter b. Wie man aus der Abb. 20 ersieht, ist die Modulation der Kurvenschar durch die Veränderung von b bei den höheren Werten von F_m ($F_m > 30,0$) nicht so bedeutungsvoll wie bei den niederen Werten ($F_m < 30,0$).

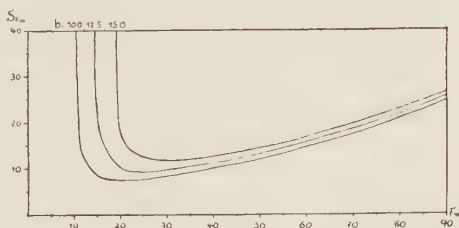


Abb. 20. Darstellung der Abhängigkeit für S_{F_m} von F_m nach der Formel

$$S_{F_m} = e^{F_m \cdot \left(\frac{p}{F_m - b} \right)^{\frac{1}{n}}} + c$$

für verschiedene Werte von b ($b = 10,0$; $12,5$; $15,0$) bei Konstanz von p, n und c ($p = 0,1$; $n = 2,0$; $c = 0$).

B. Einfluß der Aortenabklemmung auf die Funktion der Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten

Zum Studium der Gesetzmäßigkeiten, nach denen die Reflexvorgänge an einfachen Muskeigenreflexen unter veränderten Bedingungen sich abspielen, ist es notwendig, neben den funktionellen Änderungen des Zentrums auch die Eigenschaften des Skelettmuskels, d. h. der Peripherie auf seine Änderungen hin sich anzusehen. Beide nämlich, Zentrum und Peripherie, bedingen sich funktionell in bestimmter Weise. Bei der registrierenden Beobachtung der Vorgänge am Muskel in situ tauchen allerdings gewisse methodische Schwierigkeiten auf, die bei einer Beobachtung der Muskeleigenschaften am herausgeschnittenen Muskel nicht vorhanden sind. Trotzdem kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Erkenntnisse, die aus Versuchen an möglichst intakt gehaltenen Organen bzw. Organsystemen gewonnen werden, die wahren Verhältnisse eher aufklären helfen als solche, die an künstlich veränderten gefunden wurden.

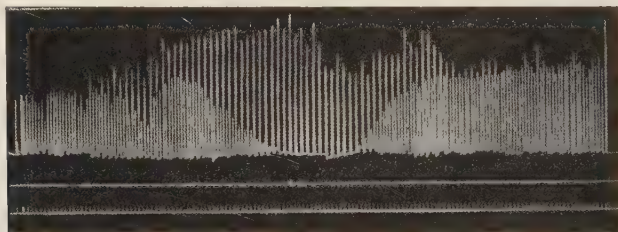


Abb. 21. Abklemmung der Bauchaorta bei wechselnder reflektorischer und indirekter Reizung des linken Quadriceps. V_I (14. 4. 43) Kaninchen ♀ 2,5 kg; 1,0 g Urethan/kg (7¹⁵) 12¹⁰: A = 50%. Rollenabstand konstant; so eingestellt, daß die reflektorischen und elektrisch ausgelösten Ausschläge anfangs gleiche Höhe hatten.

Um zu beurteilen, welche Wirkung auf den Reflexerfolg der Tätigkeit der Nervenzelle und welche der des Muskels zuzuschreiben ist, wurde in einer besonderen Versuchsserie folgende Anordnung getroffen: Der Quadriceps des Kaninchens wurde in gleichem Rhythmus abwechselnd einmal auf dem Wege über den Reflexbogen durch Schlag auf die Patellarsehne und zum anderen unmittelbar durch elektrische Reizung des Nervus femoralis gereizt. Die Größe des während des Versuches konstant belassenen Öffnungsinduktionsstromes wurde so eingestellt, daß der Zuckungserfolg, registriert als Winkelmaß der Unterschenkelausschläge, in beiden Fällen zu Beginn des Versuches gleich groß war. Das Ergebnis eines Versuches, bei dem eine Aortenabklemmung während einer solchen Zuckungsserie vorgenommen wurde, zeigt Abb. 21. Man erkennt aus dieser Originalkurve, daß die Reflexausschläge in einer bestimmten Zeit nach Beginn der Aortenabklemmung verschwinden, nachdem eine gewisse Zeit vorher noch eine deutliche Zunahme ihrer Größe aufgetreten ist, wie man sie stets bei solchen Versuchen ausgeprägt findet. Im Gegensatz zu den Reflexausschlägen nehmen die elek-

trisch ausgelösten Muskelausschläge sofort mit der Abklemmung der Aorta erheblich zu und erreichen ein Maximum bei Ende der Abklemmzeit. In der Nachphase stellen sie sich dann wieder auf die Höhe der Reflexausschläge ein, die — wie schon beschrieben — bei Ausgangsbedingungen nach der Abklemmung höher liegen als zu Anfang der Zuckungsserie.

Der Verlauf der Größe der indirekt ausgelösten Zuckungen kann in der Nachphase verschieden sein. Manchmal ist er wellenförmig wie in Abb. 21, manchmal gradlinig erhöht, ohne sich an die Größe der Reflexausschläge anzugleichen.

Da bei der elektrischen Reizung stets untermaximale Reize verwendet wurden (die maximalen Ausschläge wären in dem abgebildeten Falle etwa 400—500% größer ausgefallen), ist der *Schluß zu ziehen, daß sich die Erregbarkeit des Muskels während der Abklemmung der Aorta änderte*, da die gleiche Reizstärke, an der sich ja nichts geändert hatte, nunmehr zur Erregung einer größeren Zahl von Muskeleinheiten ausreichte. Daß die Erregbarkeit des Muskels gerade dann ansteigt, wenn diese in der motorischen Vorderhornzelle abnimmt, erscheint bemerkenswert. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Interferenzerscheinung, bedingt durch die verschiedene Erregbarkeitsänderung innerhalb der Elemente des Reflexbogens während des O_2 -Mangels. Andererseits kann angenommen werden, daß der Muskel während der Zeit der Aortenabklemmung unter Treppenbedingungen steht, was für die Erklärung dasselbe bedeutet.

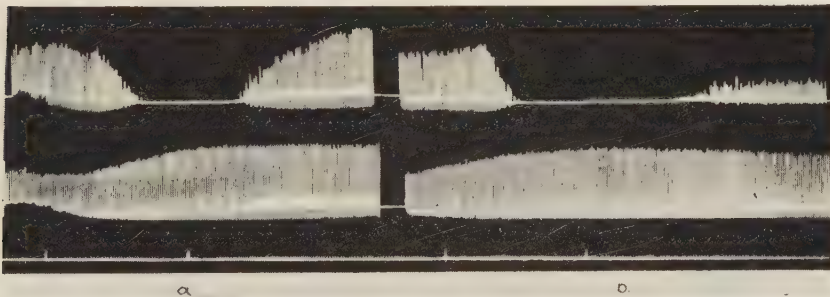


Abb. 22. Abklemmung der Bauchaorta mit gleichzeitiger Verzeichnung der Reflexausschläge des linken Quadriceps (obere Kurve) sowie der Kontraktionsgrößen des rechten Quadriceps bei direkter untermaximaler Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen (mittlere Kurve). Untere Kurve: Sekundenmarkierung und Kennzeichnung der Schließung und Öffnung der Aorta. a. vor Gemischtatmung, b. nach Atmung eines N_2 - O_2 -Gemisches mit 5% O_2 .
V_{IV} (26. 5. 43) Kaninchen ♂ 2,5 kg (Wurf Nov. 42); Narkosebeginn 12⁵⁰; (1,0 g Urethan/kg).

Versuch a: 18¹⁸ A = 51,0" S = 33,3 q_A = 0,069
18²⁰ 5% O_2

Versuch b: 18²⁸ A = 51,0" S = 33,5 q_A = 0,079.

Ähnliche Verhältnisse für die Erregbarkeitsänderungen des Muskels nach Drosselung der Blutzufuhr, wie sie bei der indirekten Reizung zu beobachten sind, findet man auch bei der *direkten* Reizung mittels Einstichelektroden. Abb. 22a möge diese Tatsache veranschaulichen. Bei den Versuchen wurde der Quadriceps der einen Seite reflektorisch, der der anderen direkt erregt, und zwar mit rhythmischen Öffnungsinduktionsschlägen konstanter Reiz-

stärke. Obwohl die Erregbarkeitsänderung des Muskels weniger brüsk erscheint und langsamer abklingt, wie in dem oben beschriebenen Falle bei indirekter Reizung, nimmt die Erregbarkeit des direkt gereizten Muskels bei Absperrung der Blutzufuhr ebenfalls zu. Zu gleicher Zeit ist eine *reflektorische* Erregung des Muskels nicht mehr möglich.

In der oberen Kurve der Abb. 22 a sind in der Phase der Schwundzeit immer noch kleine, abwärts gerichtete Zacken mitregistriert*. Diese stammen von Zuckungen des Muskels, die durch Stromschleifen ausgelöst werden, die bei der elektrischen Reizung des Quadriceps der andern Seite entstehen. Sie stellen lediglich einen Schönheitsfehler der Kurven dar und sind bei alleiniger Registrierung der reflektorischen Quadricepszuckungen niemals zu beobachten (vgl. Abb. 3). Daß während der Schwundzeit der Muskel tatsächlich reflektorisch nicht erregt wird, konnte auch durch Mitregistrierung der Aktionspotentiale des Muskels nachgewiesen werden. In der Periode des Verschwindens der Reflexe waren keine Potentiale vom Muskel ableitbar, wie Untersuchungen mit einem Verstärkeroszillographen und Einstichelektroden ergaben.

Die Tatsache der Erregbarkeitsänderung des Muskels während der Absperrung der Blutzufuhr läßt auch die gleichzeitigen Änderungen der Funktionen des Reflexzentrums in einem besonderen Lichte erscheinen. Bei jedem Anaemieversuch beobachtet man an der Muskelamplitude, oder genauer ausgedrückt an dem Winkelmaß der Unterschenkelausschläge, eine bestimmte Größenzunahme im Verlauf des Versuches, die einem Maximum zustrebt. Zwar tritt diese Amplitudenzunahme auch ohne Absperrung der Blutzufuhr auf, bemerkenswerterweise aber weniger ausgeprägt.

Die beschriebenen Erscheinungen sind unter dem Namen „Muskeltrappe“ bekannt und werden für den Warmblütermuskel als Zunahme der Zuckungshöhen beschrieben, die bei maximalen oder untermaximalen Reizen konstanter Größe auftreten können. Eine derartige Muskeltrappe zeigt unter O_2 -Mangel ganz gesetzmäßige Veränderungen hinsichtlich ihres Anstieges und Ausmaßes. Die typischen Veränderungen der Muskeltrappen sind in 3 Versuchen bei verschiedener Dosierung des O_2 -Mangels in Abb. 23 dargestellt. Die direkte Reizung des Muskels erfolgte bei konstanter untermaximaler Reizstärke. Die dargestellten Versuche sind die gleichen, bei denen auch die S-Werte während der Gemischtatmung be-

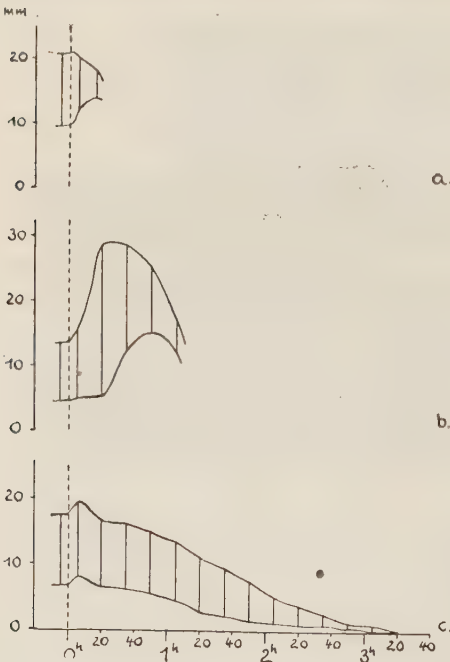


Abb. 23. Amplituden der Muskeltrappen bei Atmung verschieden O_2 -haltiger O_2 - N_2 -Gemische.

- a) 3 % O_2 (VVI; 1. 9. 43; 3,0 kg; 1,0 g Urethan/kg)
- b) 5 % O_2 (VVI; 3. 9. 43; 2,7 kg; 1,25 g Urethan/kg)
- c) 7 % O_2 (VVI; 7. 9. 43; 2,9 kg; 1,25 g Urethan/kg).

* Anmerkung: Diese Zacken sind nur im Original sichtbar, in der verkleinerten Wiedergabe kommen sie nicht zur Darstellung.

stimmt und in Abb. 9 zur Darstellung gebracht wurden. In Abb. 23 gibt die Abszisse die Werte der Muskelamplituden in mm Höhe wieder, die Ordinate die Versuchsdauer in Stunden. Die untere Begrenzung der Kurvenbänder stellt jeweils die Ausgangshöhe, die obere die maximale Höhe der Muskeltreppe während der Versuche dar. Die senkrechten Striche entsprechen den absoluten Steigerungen während des Versuches, bei dem in der beschriebenen Weise die Aorta mit konstanter Dauer abgeklemmt wurde.

Es wird aus den Abbildungen deutlich, daß die Ausgangshöhe der Amplitude nach einer anfänglichen verschieden starken Steigerung während der O_2 -Mangelbeatmung schließlich mehr und mehr absinkt. Diese Abnahme vollzieht sich verschieden rasch und zwar umso schneller, je weniger Sauerstoff die Einatemungsluft enthält. Bemerkenswert ist, daß die Treppenamplitude mit der Dauer des Versuches immer größer wird und nach einer bestimmten Zeit ein Maximum erreicht. Im Versuch A (Abb. 23) ist dieses Maximum nicht besonders ausgeprägt, da die Abnahme der O_2 -Spannung bei 3 % O_2 -Gehalt der Einatemungsluft zu rasch erfolgt. Im Versuch b (5 % O_2 in der Einatemungsluft) ist die Amplitude jedoch 20 Minuten nach Beginn der Gemischatmung um mehr als 400 % gestiegen, und im Versuch c (7 % O_2) nach 105 Minuten sogar um mehr als 500 %. Diese auf den jeweiligen Ausgangswert bezogenen Steigerungen der Muskeltreppen während des O_2 -Mangelversuches zeigen, daß bei einem bestimmten Grad des O_2 -Mangels und bei einem gegebenen Ausgangszustand eine Leistungssteigerung des Muskels beobachtet werden kann, die ohne Sauerstoffmangel bei sonst gleichen Bedingungen nicht zustandekommt. Es werden hier also Gesetzmäßigkeiten gefunden, die unter den gleichen Verhältnissen analog auch für die Nervenzelle Gültigkeit haben. Über eine aus diesen Befunden ableitbare Theorie der Leistungssteigerung der Zelle soll in späteren Abschnitten gesprochen werden.

Im Gegensatz zu den Muskelamplituden, die bei direkter Reizung des Muskels registriert wurden, ist für das Verhalten der Reflexamplitude noch eine Besonderheit zu erwähnen. Während der O_2 -Mangelatmung ist nämlich die Rückkehr des Reflexes nach Aortenabklemmung von einer mehr und mehr sichtbar werdenden Abnahme der Amplitudengröße begleitet, d. h. die Amplitude erreicht erst sehr langsam wieder ihre Ausgangshöhe, bzw. bei sehr vorgetriebener Zustandsverschlechterung diese überhaupt nicht mehr. Als Beispiel derartiger Veränderungen möge Abb. 22 dienen. In einer Versuchsserie, aus der hier zwei Kurven dargestellt sind, wurde bei nicht besonders gutem Ausgangszustand eines Kaninchens ($q_A = 0,069$) um 18¹⁸ Uhr die Aorta für 51 Sekunden abgeklemmt (Kurve a). 18²⁰ wurde ein Gemisch von 5 % O_2 gegeben und 18²⁸ Uhr bei gleichlanger Abklemmdauer der Aorta die Aufnahme b gewonnen. Die Muskelamplituden bei direkter Reizung des Quadriceps des andern Beines zeigen zwar auch schon eine Abnahme während des 2. Versuches (untere Kurve der Abb. 22 b), aber die Reflexamplitude (obere Kurve der Abb. 22 b) ist dagegen nach der Wiederkehr des Reflexes ausgesprochen klein und wurde bei den späteren Versuchen noch kleiner. Dies muß als ein Zeichen einer an der Vorderhornganglienzelle rapider als am Muskel einsetzenden Schädigung während des O_2 -Mangels angesehen werden.

In anderen Versuchen konnte die in der Einleitung erwähnte Tatsache erneut bestätigt werden, daß der Warmblütermuskel noch lange Zeit nach einer irreversiblen Schädigung der Vorderhornanglienzelle, die durch zu weitgehenden O_2 -Mangel hervorgerufen wird und sich in einem völligen Verschwinden der Reflexfähigkeit äußert, erregbar blieb, und daß seine Erregbarkeit auch noch lange nach dem Tode, der am Atemstillstand festgestellt wird, nachweisbar war.

C. Einfluß der Aortenabklemmung auf den zentralen Blutdruck und den Tonus der Skelettmuskulatur

Es war in einem vorhergehenden Abschnitte (A_1) schon von Tonusschwankungen die Rede, die mit Beginn und zu Ende der Aortenabklemmung bei der Registrierung der Muskelreflexe beobachtet werden. Diese Tonusänderungen sollen nun zusammen mit den Änderungen des zentralen Blutdruckes eingehender besprochen werden. Beide zeigen nämlich in ihrem Verlauf eine gewisse Parallelität. Dies scheint nicht verwunderlich, da sowohl der Muskeltonus als auch der des Kreislaufsystems nach unseren bis-

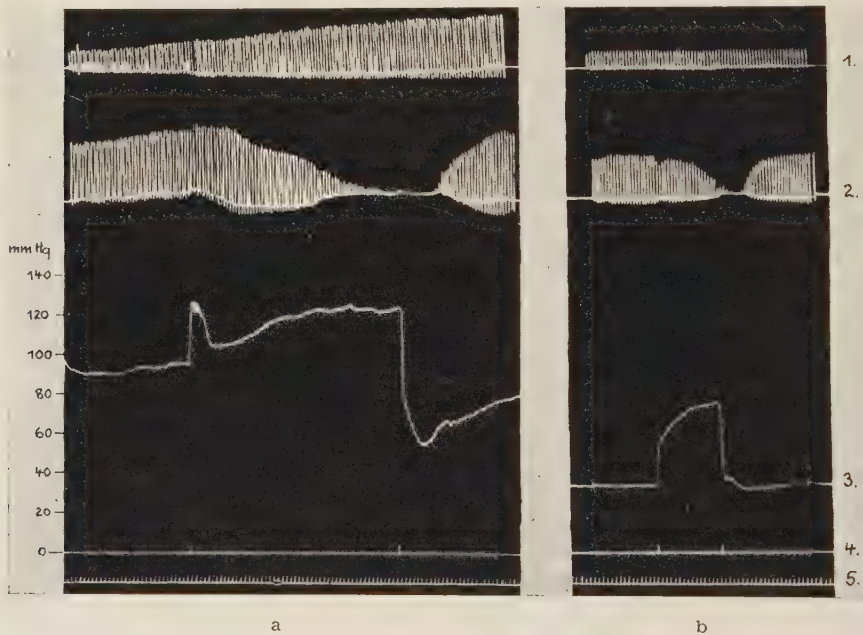


Abb. 24. Verlauf des mittleren Blutdrucks bei Abklemmung der Bauchaorta mit gleichzeitiger Verzeichnung der Reflexausschläge des linken Quadriceps und der Muskelkontraktionen des rechten Quadriceps bei direkter Reizung mit rhythmischen Öffnungsinduktionsschlägen.

a) bei schwacher Narkose,

b) nach Verstärkung der Narkose

VXXII (24. 3. 44) Kaninchen ♂ 3,5 kg (Wurf Sept. 43). — Narkosebeginn: 7⁵⁰ (0,5 q Urethan/kg). Rollenabstand: 7,8 (während beider Versuche konstant).

Versuch a: 11⁴⁵ A = 51,0" S = 8,0" q = 0,0409

12²⁵ Vertiefung der Narkose (insgesamt 0,75 g Urethan/kg)

Versuch b: 14⁴¹ A = 15,0" S = 3,5" q = 0,0838.

Die Kurven geben von oben nach unten wieder:

1. die Muskelkontraktionen,

2. die Reflexausschläge,

3. den mittl. Blutdruck in der re. Carotis comm.,

4. die Nulllinie für die Blutdruckregistrierung gleichzeitig Markierung der Schließung (1. Marke von links) und Öffnung der Aorta (2. Marke von links),

5. die Zeitschreibung in Sekunden.

herigen Kenntnissen dem vegetativen Nervensystem unterworfen sind, von dessen zentralen Abschnitten beide gemeinsam beeinflusst werden können.

Jede Abklemmung der Bauchaorta (vgl. dazu Abb. 24 a) führt zunächst zu einem erheblichen Anstieg des mittleren Blutdrucks in den herznahen großen Gefäßen. Bei intakter Selbstregulationsmöglichkeit des Kreislaufs findet auf dieses Ereignis hin reflektorisch über die Pressorezeptoren eine Erweiterung der Gefäße statt, die zu einem in der Carotis meßbaren Blutdruckabfall führt. Nach einer gewissen Zeit steigt jedoch wieder der Blutdruck infolge Rückflusses von Blut aus den abgeklemmten Gefäßgebieten an. Mit diesem Rückfluß ist gleichzeitig ein Anstieg des Venendruckes gegeben und damit sekundär durch Schlagvolumensteigerung wiederum auch ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Diese letztere Drucksteigerung erreicht jedoch nur ein bestimmtes Maximum, da zu hohe arterielle Blutdrucke die Herzleistung zu sehr verschlechtern, so daß zwangsläufig der Blutdruck nur eine optimale Höhe annehmen kann. Wird während dieser Phase die Bauchaorta wieder geöffnet, strömt sofort alles herzwärts in den großen Arterien gelegene Blut in die entleerten Kreislaufabschnitte der unteren Körperpartien. Die Folge ist eine rapide Blutdruckabnahme in den zentralen Gefäßgebieten. Der Blutdruckabfall löst jedoch wieder regulatorische Maßnahmen in Form einer allgemeinen Gefäßverengung durch Zunahme des Vasoconstriktorentonus aus. Die zweckmäßige Folge ist zunächst eine Zunahme des Mitteldruckes in den zentralen Gefäßen, die jedoch entsprechend der Abklemmdauer verschieden schnell erfolgt (vgl. dazu Abb. 25). Mit Zunahme der Abklemmdauer steigt auch die Zeit bis zum Wiedererreichen der Ausgangshöhe des mittleren Blutdrucks an.

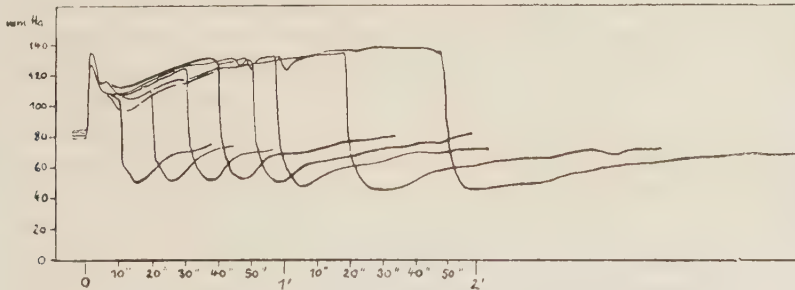


Abb. 25. Verlauf der Blutdruckkurve des mittl. arteriellen Blutdruckes in der carotis comm. dextr. bei verschieden langer Abklemmung der Bauchaorta (10", 20", 30", 40", 50", 60", 80" und 110"). V XIX (15. 3. 44) Kaninchen ♂ 2,3 kg (Wurf Sept. 43). — Narkosebeginn: 7⁴⁵ (0,5 g Urethan/kg); 15³⁰: 0,25 g Urethan/kg nachgespritzt. — Erste Aufnahme: 15⁴⁵, Abstand der Versuche entsprechend der Beziehung $E = f(A)$ (vgl. Abb. 8). — Letzte Aufnahme: 17⁰⁷. — Die Blutdruckkurven wurden maßstabgetreu so übereinander gezeichnet, daß der Zeitpunkt des Beginns der Aortenabklemmung für alle Kurven an der gleichen Stelle lag. — Ordinate: Druck in mm Hg. — Abszisse: Dauer des Versuches in Sekunden.

Neben diesen Blutdruckschwankungen, die mit bestimmten Tonusänderungen der Gefäße einhergehen, beobachtet man bei Abklemmung der Bauchaorta auch entsprechende Tonusänderungen der Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten. Es muß natürlich erwogen werden, ob die registrierten sog. „Muskeltonus“änderungen nicht z. T. auch durch Tonusän-

derungen der Gefäßmuskulatur innerhalb des Muskels bedingt sind. Es lassen sich diese beiden Wirkungen nicht leicht voneinander trennen.

Mit Beginn der Aortenabklemmung nimmt im allgemeinen der „Muskeltonus“ zu. Es kann dabei sogar zu Krämpfen kommen, die eine Reflextätigkeit unmöglich machen. Dann folgt ein baldiges Nachlassen des Muskeltonus und meist gegen Ende der Abklemmung wieder eine geringe Zunahme, die besonders im Moment der Aortenöffnung beobachtet werden kann. Mit Aufhören des Reflexes folgt eine Tonusabnahme bzw. ein Gleichbleiben des Tonus.

So liegen die Verhältnisse unter möglichst natürlichen Bedingungen, also bei möglichst schwacher Narkose. Anders werden sie dagegen bei Vertiefung der Narkose bzw. bei vorgetriebenem O_2 -Mangel. Die beschriebenen Tonuschwankungen sind dann an der Blutdruckkurve sowohl wie an den Reflexkurven weniger ausgeprägt, vielmehr sogar teilweise völlig verschwunden. Es läßt sich aus diesen Feststellungen der Schluß ziehen, daß der Tonus des vegetativen Systems mit der Tiefe der Narkose bzw. mit dem Grad des O_2 - Mangels nachläßt bzw. aufhört. Diese Feststellung entspricht den über diese Gesetzmäßigkeiten bei der Narkose und bei Hypoxie bekannten Tatsachen der schrittweisen Lähmung der animalen und schließlich auch der vegetativen Funktionen.

Für die Wirkung der Narkose auf den Gefäß- und Muskeltonus kann Abb. 24 b als Beispiel dienen. Es handelte sich in diesem Versuch um dasselbe Kaninchen wie in Abb. 24 a, nur war in diesem Falle die Narkose vertieft worden. Der mittlere Blutdruck in der Carotis communis zeigt bemerkenswerterweise einen niedrigen Ausgangswert. Bei Abklemmung der Aorta kommt es außer einem langsamen Anstieg zu keiner Reaktion im Sinne der Selbstregulation, der Kreislauf verhält sich wie ein physikalisches Modell (Eb. Koch¹⁷). Auch nach Öffnung der Aorta fällt der Blutdruck nur bis zur Ausgangshöhe ab, um bald wieder, wie die Druckschwankung in einem Manometer in die Normallage einzuspielen*. An der Reflexkurve sind nur geringgradige Tonusänderungen zu konstatieren, die allerdings in gleicher Richtung wie die bei schwacher Narkose verlaufen. Der sehr viel schlechtere Zustand in Versuch b wird erst durch Errechnung des q-Wertes ($q_b = 0,0838$) gegenüber dem des vorhergehenden Versuches ($q_a = 0,0409$) deutlich, da die Abklemmdauer in beiden Versuchen verschieden war. Genauso wie in diesem Versuch mit Vertiefung der Narkose läßt sich auch bei Gemischtatmungsversuchen beobachten, daß die beschriebenen Tonusschwankungen verschwinden (vgl. dazu Abb. 22). Es handelt sich in beiden Fällen wahrscheinlich um die gleiche Ursache, die die Tonusänderung des vegetativen Nervensystems hervorruft, nämlich um die Wirkung des O_2 - Mangels**.

* Ein ähnliches Verhalten des Blutdrucks wie bei Aortenabklemmung in starker Narkose wird übrigens auch bei Aortenabklemmung nach Halsmarkdurchschneidung gefunden (Koch u. Nordmann¹⁸).

** Weitere Versuche über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Funktion der Vorderhornanglienzelle sind in Aussicht genommen.

Besprechung der Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten soll besprochen werden, inwieweit die bisher beschriebenen Versuchsergebnisse sich zu einer Theorie über die Funktion der Vorderhornanglienzellen zusammenfassen lassen, wie die Änderung ihrer Leistung bei kürzeren Pausen und bei O_2 -Mangel gedeutet werden kann, welche Bedeutung der gefundenen Beziehung zwischen O_2 -Mangel und Narkosetiefe zukommt und schließlich, welche Schlußfolgerung aus der Beziehung zwischen Höherenträglichkeit und Funktionszustand der Vorderhornzellen ableitbar ist.

1. Versuch einer energetischen Deutung der gefundenen Gesetzmäßigkeiten

Versucht man die eingangs beschriebenen Gesetzmäßigkeiten über die Funktionsfähigkeit der Vorderhornzellen mit energetischen Vorgängen bzw. mit den in den Zellen ablaufenden, reduktiven und oxydativen, chemischen Prozessen in Zusammenhang zu bringen, so können derartige Verknüpfungen zunächst nur als Arbeitshypothese oder als Deutungsversuch gewertet werden.

Eine Größe, die die Funktionsfähigkeit des Vorderhornzellkomplexes (der für die Leitung des sensiblen Impulses zum Muskel, also für die Umschaltung des Quadricepseigenreflexes verantwortlich ist) hinsichtlich ihrer zeitlichen Dauer charakterisiert, ist die beim Hypoxaemieversuch gefundene maximale Funktionszeit F_m . Aus den vorliegenden Versuchen geht hervor, daß der Wert F_m mit Erhöhung der Leistungsfähigkeit der Vorderhornzellen in gesetzmäßiger Weise zunimmt und bei Verminderung ihrer Leistungsfähigkeit in ebenderselben Weise abnimmt. Es ist durchaus verständlich, daß F_m auch in funktioneller Beziehung zu dem aus der Schwundzeit S (dem Zeitwert, dessen Abhängigkeit von der Hypoxaemiedauer A durch eine Exponentialfunktion beschrieben wird) berechenbaren Zustandskoeffizienten q steht. Denn die Größe q stellt nach der gegebenen Definition den reziproken Wert der Güte des Zustandes der Vorderhornzellen dar, charakterisiert also auch die Funktionsfähigkeit der Zelle, allerdings im reziproken Sinne (je kleiner q , umso besser, je größer, umso schlechter der jeweilige Zustand der Nervenzellen). Man kann mithin q als eine energetische Größe betrachten und zwar als reziproken Wert der Größe des Speichers der Zellen an verfügbarer Energie, in welche auch die aus dem Blute verwertbare Energie miteinzurechnen wäre. Diesen gesamten Energiespeicher nennen wir im Folgenden E_0 und können dann entsprechend der Definition

$$q = \frac{1}{E_0} \quad (7)$$

setzen. Die Formel (5)

$$F_m = p \cdot q^{-n} + b$$

würde mithin besagen, daß das Produkt $F_m \cdot q^n$ — oder der Quotient $\frac{F_m}{E_0^n}$ — der Konstanten p gleichwertig ist, wenn man zunächst von dem Parameter b absieht. Die maximale Funktionszeit F_m ist also der n -ten Potenz des

Energiespeichers E_0 , und zwar nach den experimentell gefundenen Werten, dem *Quadrat* des Energiespeichers direkt proportional, d. h. sie wächst mit dem Quadrat der Größe des Energiespeichers. Die allgemeinbiologische Bedeutung dieses Gesetzes liegt darin, daß vergleichsweise der Zeitgewinn innerhalb dieser Funktion für die Ganglienzelle wesentlich ist als der Energiegewinn, was im Hinblick auf die Erhaltung der Zelle sinnvoll erscheint.

Es ist also möglich, aus den gefundenen Beziehungen bestimmte energetische Schlußfolgerungen abzuleiten und die Energievorräte der Nervenzelle und deren Verbrauch in gewissem Sinne quantitativ zu beschreiben. Bemerkenswert in diesem Zusammenhange ist weiterhin, daß die beschriebenen Gesetzmäßigkeiten für die verschiedensten Ausgangszustände Gültigkeit besitzen. *Die Versuche lassen die wichtige Schlußfolgerung zu, daß maßgeblich für die Funktionsdauer der Zelle stets die Größe des Energiespeichers ist, ob ein Zustand erhöhter Erregbarkeit vorliegt oder, ob die Zelle unter den Bedingungen der Narkose oder der Hypoxie steht.* Die allgemeingültige Proportion zwischen Energiespeicher und Funktionsdauer der Nervenzelle ist der mathematisch definierbare Ausdruck für die „energetische Koppelung“ eines der wichtigsten physiologischen Zeitwerte der Zelle.

Als Maß für die Dauer der oxydativen Erholungsvorgänge, die nach einer Serie von mehr und mehr unter Blutabspernung verlaufenden Einzelvorgängen in der Nervenzelle stattfinden, kann die Schwundzeit S aufgefaßt werden. Nach der Formel (2) $S = e^q \cdot A$ steht S in exponentieller Abhängigkeit von A , somit nach Formel (1) auch von F , wenn $A < F_m$ ist. Die in der Formel (2) zum Ausdruck kommende Gesetzmäßigkeit besagt, daß die Erholungsvorgänge mit steigender Abklemmdauer, d. h. zunehmendem O_2 -Mangel immer langsamer verlaufen, und zwar nach Art einer Exponentialfunktion. Die Steilheit dieser Exponentialkurve oder die Größe des Exponentialkoeffizienten richtet sich nach dem Funktionszustand, oder energetisch ausgedrückt, nach der Größe des Energiespeichers. Die energetischen Voraussetzungen der Dauer der Erholungsphase werden durch die Größe q der gefundenen Exponentialfunktion quantitativ beschrieben.

Auf Grund einfacher mathematischer Überlegungen gelingt es ferner, die Phase der maximalen Funktionszeit mit der zugehörigen Erholungsphase S_{F_m} in direkte, gesetzmäßige Verknüpfung zu bringen. Wie schon beschrieben, lautet der mathematische Ausdruck dieser wichtigen Beziehung:

$$S_{F_m} = e^{F_m \cdot \left(\frac{p}{F_m - b}\right)^{\frac{1}{n}}} + c \quad (6)$$

Es wurde in Abschnitt A_6 dargestellt, daß der Verlauf einer nach dieser errechneten Funktion konstruierbaren Kurve in bester Übereinstimmung mit den experimentell gefundenen Werten steht. Hinzukommt der bemerkenswerte Umstand, daß sich Formel (6) ohne die abgeleitete Größe q aufstellen läßt.

Die physiologische Bedeutung der in Gleichung (6) steckenden Gesetzmäßigkeit ist darin zu suchen, daß in normalen Bereichen des Funktionszeitmaximums die Schwundzeit S_{Fm} nur geringgradig sich ändert, d. h. trotz verschiedener Größe des Energiespeichers eine fast gleichschnelle Erholung möglich ist. Allerdings steigt die Zeit S_{Fm} mit Zunahme von Fm geringgradig an, aber nicht sehr bedeutend. Zum Zweiten ergibt Gleichung (6) bei sehr niedrigen Fm -Werten eine rapide Steigerung von S_{Fm} . Die Kurve nähert sich asymptotisch einer Geraden, die durch den Parameter b bestimmt ist (vgl. Abb. 20). Der Bereich dieser Fm -Werte beschreibt Störungen innerhalb der Vorderhornzellen, die schrittweise in die irreversiblen Schädigungen übergehen. Der Gesamtverlauf der Kurve in Abb. 20 sagt zudem aus, daß die Größe S_{Fm} nur im Zusammenhang mit der Größe Fm charakteristisch ist. Denn S_{Fm} kann z. B. gleichgroße Werte sowohl im Bereich niedriger wie hoher Fm -Werte annehmen.

Im Vorhergehenden war vom Energiespeicher E_0 die Rede, unter dem die gesamte Energie verstanden werden sollte, die den umschaltenden Vorderhornzellen nach Drosselung der Blutzufuhr für ihre spezifischen Leistungen noch zur Verfügung steht. Da beim Warmblüter alle energieliefernden Prozesse sich letztlich auf Oxydationsprozesse zurückführen lassen und aus dem O_2 -Verbrauch der Zellen bekanntlich gewisse Schlüsse auf die energetischen Umwandlungen gezogen werden können, wäre es aufschlußreich, die gefundenen Gesetzmäßigkeiten mit solchen des Sauerstoffverbrauches der Zellen nach Abklemmung der Blutzufuhr in Beziehung zu bringen. Untersuchungen von Nicolai³⁰ und Matthes³¹ liefern hierzu gewisse Anhaltspunkte*.

Die genannten Autoren fanden auf Grund von spektralphotometrischen Messungen, daß die Reduktion des Oxyhämoglobins (oder der Dissoziationsverlauf des O_2 -Hb) im Gewebe nach Absperrung der Blutzufuhr in der Zeit nach Art einer Exponentialfunktion verläuft. Die dafür gültige Formel lautet:

$$c = a \cdot e^{-k \cdot t} \quad (8)$$

in der c die augenblickliche O_2 -Hb-Menge zur Zeit t , a die O_2 -Hb-Anfangskonzentration, e die Basis des natürlichen Logarithmensystems und k einen Verminderungsfaktor bedeuten. Die Geschwindigkeit der Reduktion des Blutes im Gewebe ist also in jedem Zeitmoment der Menge des für die Reduktion zur Verfügung stehenden Anteils des O_2 -Hb proportional. Die Größe k kann sehr verschiedene Werte annehmen, z. B. fand Matthes bei Sperrversuchen am ganzen Finger stets niedrigere Werte als an der Interdigitalfalte, d. h. die Reduktion erfolgte am ganzen Finger stets deutlich langsamer als an der Hautfalte. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, ist noch nicht sicher geklärt. Die Reduktionsgeschwindigkeit ändert sich aber gesetzmäßig mit der Außentemperatur, und zwar nimmt sie bei höherer Temperatur wie bei allen chemischen Reaktionen gesetzmäßig zu. Matthes kam außerdem auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß nicht das ganze, in dem eingeklemmten Bezirk eingeschlossene Blut reduziert wird, sondern nur der in den Kapillaren in unmittelbarem Austausch mit dem Gewebe befindliche Teil, während die in den zuführenden und abführenden Gefäßen liegende Blutmenge teilweise un reduziert bleibt.

* Herr Professor Dr. H. Schaefer, Bad Nauheim, machte mich bei der Durchsicht des Manuskriptes freundlicherweise auf diese Verknüpfungsmöglichkeit aufmerksam, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte.

Unter prinzipiell ähnlichen Verhältnissen, wie bei diesen Versuchen am Finger oder an der Hautfalte, dürfte die Reduktion des Blutes im Bereich der Vorderhornanglienzellen während der Aortenabklemmung vor sich gehen. Es lassen sich allerdings für die Reduktionsgeschwindigkeiten innerhalb des Nervenzellbereiches keine direkten Werte ermitteln, doch unter bestimmten Annahmen können die Werte des Funktionszeitmaximums F_m mit den Reduktionszeiten in Parallele gesetzt und daraus Schlüsse auf die Reduktionsgeschwindigkeiten gezogen werden. Hierzu ist es erforderlich, die Befunde über die Änderung der Funktion der Nervenzelle in Abhängigkeit vom O_2 -Druck des Blutes näher darzulegen.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Noell und Schneider³² sowie Noell³³ können drei charakteristischen Wirkungsschwellen, die sich bei zunehmendem Sauerstoffmangel des Zentralnervensystems zeigen: Erstens den leichten Reaktionen, zweitens den reversiblen Störungen und schließlich drittens den irreversiblen Schädigungen gut reproduzierbare O_2 -Drucke im gemischten Hirnvenenblut zugeordnet werden, deren Betrag von der gleichzeitig herrschenden arteriellen O_2 -Konzentration ganz oder nahezu unabhängig ist. Diese venösen Sauerstoffdrucke werden als Schwellenwerte bezeichnet. Man unterscheidet folgende 3 Schwellen mit den dazugehörigen Sauerstoffdrucken:

- a) *Reaktionsschwelle* (leichte Reaktion, beginnende Erweiterung der Gehirngefäße):
 pO_2 (venös) = 28–30 mm Hg
- b) *Kritische Schwelle* (reversible Störung der Funktion, entspricht dem Bewußtseinsverlust beim Menschen):
 pO_2 (venös) = 19 mm Hg
- c) *Letale Schwelle* (irreversible Schädigung, unmittelbare Lebensgefahr):
 pO_2 (venös) = etwa 10 mm Hg

(Beim Menschen läßt sich eine Schwellenspannung von 19,8 mm Hg für den Beginn des Bewußtseinsverlustes, also für die kritische Schwelle errechnen (Opitz und Palme³⁴).

Man kann nun von der Annahme ausgehen, daß der Schwellenwert des venösen O_2 -Druckes, der der „kritischen Schwelle“ der *Gehirnzellen* entspricht, auch annähernd für das Verschwinden der Funktion der *Vorderhornanglienzellen* maßgeblich ist. (Im Höhenkollaps tritt z. B. beim Menschen außer Bewußtseinsverlust auch Verlust der Muskeigenreflexe ein, wie Treutler³⁵ bei Versuchen mit fortlaufender Verzeichnung der Patellarsehnenreflexe in der Unterdruckkammer fand). Wenn man unter der genannten Annahme die O_2 -Drucke umrechnet, indem die während der Reduktion auftretende Änderung des CO_2 -Druckes berücksichtigt wird (nach den Dissoziationskurven von Henderson³⁶), dann erhält man einen Kurvenverlauf des O_2 -Druckabfalles in der Zeit, wie er in Abb. 26 dargestellt ist. Es sind in dieser Abbildung zwei Beispiele von Verläufen des O_2 -Druckabfalles eingezeichnet, eines bei einem niedrigen Funktionszeitmaximum von 18“ und ein zweites bei einem hohen von 75“. Diese Verläufe lassen sich somit konstruieren unter der Annahme, daß in beiden Fällen das Ende der maximalen Funktionszeit mit dem Erreichen der „kritischen Schwelle“ von 19 mm Hg O_2 -Druck zusammenfällt.

In ähnlicher Weise läßt sich auch die Schwundzeit S_{F_m} mit dem Gang der Oxydation des Blutes im Nervenzellgewebe in Beziehung bringen. In Abb. 26 wurden jeweils von den Punkten aus, in welchen die Kurven des O_2 -Druckabfalles die Ordinate der „kritischen Schwelle“ schneiden, logarithmisch ansteigende Kurven konstruiert, die dem Verlauf der O_2 -Aufnahme des Blutes entsprechen würden, welchen man aus den Kurven von Hartridge und Roughton³⁷ unter Verwendung der Dissoziationskurven von Henderson errechnen kann. Dabei wurde angenommen, daß das Ende der Schwundzeit beim Überschreiten der Reaktionsschwelle erreicht wird. Die Reaktionsschwelle wurde auf 30 mm Hg O_2 -Druck — entsprechend den oben erwähnten Befunden von Noell und Schneider — festgelegt und

dabei vorausgesetzt, daß jene bei verschiedenen Fm-Zeiten gleichbleibt. Diese letztere Annahme stellt zunächst eine Vereinfachung der Verhältnisse dar, läßt sich aber mit den Befunden von Noell und Schneider, nach denen die wirksamen Schwellen des venösen O₂-Druckes von den arteriellen O₂-Konzentrationen ganz oder nahezu unabhängig sind, durchaus in Einklang bringen.

Zu den benutzten Kurven von Hartridge und Roughton³⁷ ist noch folgendes zu sagen: Die genannten Autoren untersuchten die Oxydationsverläufe von Haemoglobinlösungen und fanden dabei einen Anstieg des O₂-Gehaltes mit der Zeit in Form einer Kurve, die von Barcroft³⁸ als eine logarithmische angesprochen wurde. Daß diese auch derjenigen des Oxydationsverlaufes des Gesamt-Blutes entspricht, wurde für die Darstellung der Abb. 26 angenommen. Man ist jedoch zu dieser

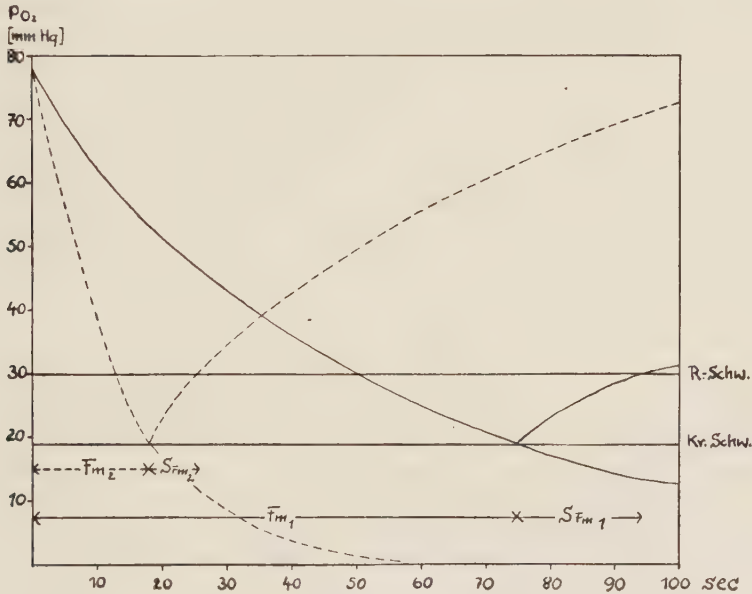


Abb. 26. Halbschematische Darstellung der Beziehung der Zeitgrößen Fm und SFm zu entsprechenden O₂-Druckverläufen bei Reduktion und Oxydation des Blutes in von der Blutzufuhr abgesperrten Gewebebezirken. — Abszisse: Zeit in Sekunden. — Ordinate: O₂-Druck des Blutes in mm Hg. — Ausgezogene Ordinaten: venöse O₂-Drucke; oben: „Reaktionsschwelle“ (= 30 mm Hg.); unten: „Kritische Schwelle“ = 19 mm Hg.). — Ausgezogene Kurven: errechneter Abfall des O₂-Druckes nach Abklemmung der Aorta bis zum Verschwinden des Reflexes (Fm₁) und Wiederanstieg des O₂-Druckes bei Öffnung der Aorta bis zur Wiederkehr des Reflexes (SFm₁) bei gutem Zustand der Vorderhornanglienzellen. — --- Gestrichelte Kurven: dasselbe bei schlechtem Zustand der Ganglienzellen (Fm₂ und SFm₂). — Abfall des P_{O₂} aus den Werten des O₂-Gehaltes von Nicolai³⁰) und Matthes³¹) nach den Dissoziationskurven von Henderson³⁹) und bei Berücksichtigung der Änderung des pCO₂ umgerechnet. — Anstieg des P_{O₂} aus den Werten von Hartridge und Roughton³⁷) nach Henderson wie oben umgerechnet.

Analogie berechtigt auf Grund der Tatsache, daß die Reduktionsverläufe sowohl in Hb-Lösungen wie im Gesamt-Blut nach demselben Gesetz (Formel 8) sich richten, allerdings mit verschiedenen Geschwindigkeitskonstanten k. Ebenso ist ein grundsätzlich ähnlicher, funktionaler Zusammenhang von Zeit und Zunahme des O₂-Gehaltes für die Oxydation des Gesamt-Blutes wie für die von Haemoglobininlösungen anzunehmen, wobei auch bei diesen Umwandlungen verschiedene Geschwindigkeitskonstanten maßgeblich sind.

Daß das in Abb. 26 entworfene Bild der Verknüpfung von maximaler Funktionsdauer F_m mit der Reduktionszeit bzw. von Schwundzeit S_{F_m} mit der Oxydationszeit zunächst nur als vorläufiges Schema zu werten ist, übrigt sich zu erwähnen bei der Vielzahl der bisher nicht genügend bewiesenen Annahmen. Doch lassen sich die Gesetzmäßigkeiten zunächst befriedigend in die der Kinetik des Blutsauerstoffes einordnen.

Die eigentümliche Beziehung $F = A$ (Formel 1) (für $A < F_m$), die schließlich noch besprochen werden muß, ist, wie schon erwähnt wurde, der mathematische Ausdruck für das gleichzeitige Verschwinden des Reflexes bei Öffnung der Aortenabklemmung kurzfristiger Dauer. Es kann vermutet werden, daß dieses plötzliche Verschwinden wahrscheinlich reflektorisch bedingt ist, und möglicherweise durch den Druckanstieg in der Bauchaorta nach Freigabe des Blutstromes ausgelöst wird. Die auch in den unteren Abschnitten der Aorta bestehenden mannigfachen, rezeptorischen Organe wären für diesen Reflex möglicherweise verantwortlich zu machen. Auf Grund solcher Erwägungen ist anzunehmen, daß die beschriebenen funktionellen Gesetzmäßigkeiten der Vorderhornganglienzellen wahrscheinlich in bestimmter Weise durch die Tonusänderungen im vegetativen Nervensystem bedingt sind. Es bedürfen diese Einflußmöglichkeiten noch einer eingehenden experimentellen Klärung.

2. Zur Frage der Leistungssteigerung

Es erhebt sich die Frage, wie die bei schnell aufeinanderfolgenden Abklemmungen der Aorta, also bei kürzeren Pausen (vgl. Abb. 6 und 7), und die bei zusätzlichem O_2 -Mangel (vgl. Abb. 11) zu beobachtende Zustandsverbesserung der Vorderhornganglienzellen, die einer verbesserten Leistungsfähigkeit gleichkommt, energetisch zu erklären ist. Die Versuche zeigten, daß sich an eine Periode von Einzelerrregungen, die während der Blutabspernung unter fortschreitender Hypoxaemie der Zelle stattfinden, eine Phase der Erholung anschließt, der bei Ausgangsbedingungen eine Phase der erhöhten Erregbarkeit der Nervenzelle folgt. Wird während dieser letzteren Phase eine neue Abklemmung der Aorta vorgenommen, dann wird die Erholungsphase bei gleichbleibender Abklemmdauer verkürzt bzw. die maximale Funktionsdauer F_m verlängert. Die Steigerung der Hypaemie bzw. Hypoxie führt also nicht etwa — wie vielleicht zu erwarten gewesen wäre — zu einer Minderung, sondern zunächst zu einer Verbesserung der Leistung. Die Verlängerung der Funktionsdauer F_m und Verkleinerung des Koeffizienten q , die dabei beobachtet werden, besagen nach der gegebenen Definition, daß der Energiespeicher der Zelle unter diesen Bedingungen größer geworden ist.

Auf welche Weise diese Vergrößerung des Energiespeichers zustande kommt, kann zunächst nur vermutet werden. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß während der Phase der gesteigerten Erregbarkeit *vermehrt und beschleunigt Energie von der Zelle aufgenommen und gespeichert wird*, wobei durch Erweiterung der Kapillaren, entsprechend den Befunden von Noell und Schneider, auch ein größerer Nachschub von Energie, d. h. von Sauerstoff-beladenem Blut stattfinden dürfte.

Wenn für die Erregungsserie der Nervenzelle im Zustand der gesteigerten Erregbarkeit der Ausdruck „Nerventreppe“ verwendet und diese Erregbarkeitssteigerung als Phase der Leistungssteigerung der Nervenzelle bezeichnet wurde, so ist diese Auffassung auf Grund gewisser analoger Verhältnisse bei den Treppenphänomenen am Skelettmuskel der Warmblüter (vgl. Abb. 23) gewonnen. Zu Beginn rhythmischer Tätigkeit, die durch konstante, maximale oder untermaximale Reize ausgelöst wird, kommt es nach den ersten Untersuchungen darüber von *Rollet*²⁵ beim Warmblütermuskel zu einer Vergrößerung der Zuckungshöhe (vgl. auch die vorliegenden Muskel-treppen-Kurven Abb. 24a) bei gleichbleibender Zuckungsdauer, im Gegensatz übrigens zum Kaltblütermuskel, dessen Treppenkurven auch eine Änderung der Zuckungsdauer aufweisen (vgl. Schrifttumshinweise 19—29).

Der Warmblütermuskel zeigt also bei einer Steigerung der Erregbarkeit eine echte, mechanisch definierbare Leistungssteigerung. Wenn also in Analogie zu diesen Befunden beim Skelettmuskel die Phase der *Nervenzell*-erregungen bei steigender Erregbarkeit als eine solche der Leistungssteigerung aufgefaßt wird, dann ist diese aus den vorliegenden Versuchen physikalisch nicht eindeutig faßbar, aber auf Grund allgemein-physiologischer Erwägungen mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Die Erregbarkeit der Ganglienzelle wird dabei als mit ihrer Leistungsfähigkeit gleichbedeutend gesetzt, eine Annahme, die gerade für die Nervenzelle zutreffend sein dürfte.

Wenn aus der Steigerung der Reflexamplitude (vgl. Abb. 3) angenommen wurde, daß diese durch die erregbarkeitssteigernde Wirkung der Aortenabklemmung auf die Vorderhornanglienzelle hervorgerufen sei, so fehlt für diese Erklärung allerdings noch der entsprechende Beweis. In gewissem Sinne kann die Änderung des Zustandskoeffizienten q , die bei kurz aufeinanderfolgender Abklemmung beobachtet wurde, als Maß für die Erregbarkeitsänderung der Vorderhornanglienzelle bezeichnet werden. Es liegen aber auch Reizschwellenuntersuchungen am Warmblüternerven *in situ* vor, die zur Erklärung der genannten Befunde mit herangezogen werden können. Eb. *Koch*³⁹ beobachtete an morphinisierten Kaninchen, daß bei plötzlich einsetzender Anaemie die mit Schwellenreizen geprüfte Erregbarkeit des peripheren Nerven (untersucht wurde der Ischiadicus) rasch ansteigt und nach etwa 15 Minuten einen Höchstwert erreicht. Wird die Absperrung der Blutzufuhr weiter aufrecht erhalten, dann sinkt die Erregbarkeit schließlich wieder ab und erreicht etwa nach einer halben Stunde ihren Nullwert. In Analogie zu diesen Ergebnissen kann also angenommen werden, daß die Erregbarkeit der Vorderhornzelle zusammen mit der des peripheren Nerven nach Drosselung ihrer Blutversorgung ansteigt, wenn auch in verschieden starkem Maße und verschieden langer Dauer, wie aus den angegebenen F_m -Werten (ca. 15" bis 75" bei mittelstarker Narkose, vgl. Abb. 13) im Unterschied zu den von *Koch* gefundenen Zeiten gefolgert werden muß. Solche Unterschiede zwischen der Erregbarkeit des peripheren Nerven und derjenigen der Nervenzelle bei Drosselung der Blutzufuhr wurden bereits einleitend bei Besprechung der *Schiffer'schen*⁹ Versuche erwähnt.

Es könnte die Meinung bestehen, daß mit Änderung der Erregbarkeit sich auch das Refraktärstadium der Vorderhornzelle nach einer Erregung in einer Weise ändert, die bei der Beurteilung der gefundenen Gesetzmäßigkeiten berücksichtigt werden müßte. Aus Untersuchungen von *Adrian* und *Lucas*⁴⁰ ist bekannt, daß der Nerv im Anschluß an eine Erregung für kurze Zeit unerregbar ist. Beim Froschnerven fanden die Autoren z. B. in einem Versuche eine absolute Refraktärperiode von 0,0025 sec. bei einer Temperatur von 14,8° C. Im Anschluß an diese Periode kehrt die Erregbarkeit allmählich wieder zurück (relative Refraktärperiode). Ungefähr 0,012 sec. nach Reizbeginn ist die Erregbarkeit wieder normal. Es folgt nun eine Periode der Übererregbarkeit, die in einer gewissen Zeit wieder abklingt. Die Autoren halten diese Übererregbarkeitsperiode für einen normalen Befund. Auf Grund der vorliegenden Versuchsergebnisse müßte jedoch angenommen werden, daß bei diesen Untersuchungen am isolierten Froschnerven Funktionsänderungen des Nerven, etwa infolge eines O₂-Mangels, vorgelegen haben, die zu einer Erregbarkeitssteigerung führten. Daß aber diese Erregbarkeitssteigerung eine Möglichkeit der Summation bei weiteren Erregungen gibt, scheint durchaus verständlich.

Die absolute Refraktärzeit des menschlichen Sehnenreflexes gibt *P. Hoffmann*⁴¹ mit 0,1 sec. an. Er machte die Beobachtung, daß Schläge von 0,5 sec. Abstand auf die Patellarsehne zu einer Steigerung der Reflexstärke führen. Er erwägt, ob der Reflex durch die häufige Inanspruchnahme gebahnt würde, also ein Treppenphänomen vorliegen könnte. Es wurde schon gesagt, daß die Frequenz der Reflexauslösung bei den vorliegenden Kaninchenversuchen so gewählt war, daß eine gleichbleibende Reflexamplitude bei Ausgangsbedingungen resultierte. Der Abstand der Reize war also vor Beginn der Abklemmversuche sicher größer als die absolute Refraktärzeit. Wenn nun bei Abklemmung der Aorta nach der anfänglichen, wahrscheinlich zentral bedingten Hemmung die Reflexgröße zunächst zunimmt, so dürfte diese Zunahme durch die sich während dieser Zeit ausbildende Muskel-treppe (vgl. Abb. 21) bedingt angesehen werden. Dagegen kann die Zunahme der Reflexausschläge nach Wiederkehr des Reflexes zum Teil auch durch eine Änderung der Refraktärzeit zustande kommen, wenn man annimmt, daß mit einer Erregbarkeitssteigerung auch eine Änderung der Refraktärzeit vergesellschaftet ist. Die Erscheinungen der Nerventreppe lassen sich allerdings schon auf Grund der Tatsache der „übernormalen Phase“, d. h. durch die Erregbarkeitssteigerung, entsprechend den Befunden von *Eb. Koch* allein genügend erklären, sodaß der Änderung der Refraktärzeit für die Erklärung keine so große Bedeutung beigemessen werden braucht. Auch in Analogie zu den Befunden über die Konstanz des Erregungsablaufes am Muskel des Warmblüters könnte auf eine gewisse Konstanz des Erregungsablaufes des Warmblüternerven bzw. der Nervenzelle geschlossen werden.

Als Ursache für die Erregbarkeitssteigerung der Ganglienzelle und des Muskels nach Drosselung der Blutzufuhr können zwei Faktoren in Erwägung gezogen werden, einmal der relative O₂-Mangel, zum anderen die Anhäufung von Stoffwechselendprodukten, insbesondere von CO₂. Wahrscheinlich kommen beide Wirkungen gleichzeitig in Frage. Biologisch erscheint die Beziehung zwischen O₂-Mangel bzw. CO₂-Zunahme und Steigerung der Erregbarkeit äußerst sinnvoll, ist doch normalerweise im Organismus überall infolge der wechselnden Blutversorgung im Gewebe jederzeit der Tatbestand des O₂-Mangels bzw. der CO₂-Anhäufung gegeben. Die dadurch hervorgerufenen Milieuänderungen führen nun entsprechend der Empfindlichkeit der Organe direkt zu einer Übererregbarkeit der von der Blutzufuhr zeitweilig abgeschnittenen Zellen. Bei erneuter Reizung sind die übererregten Zellen sofort wieder ansprechbar, es setzt eine erneute Tätigkeit ein und die Blutzufuhr wird lokal chemisch und reflektorisch angeregt.

Die Phase der zeitweiligen Untätigkeit der Zelle ist also durch die während dieser Nachperiode sich ausbildende Übererregbarkeit gesichert. Wenn man den Vorgang der Erregbarkeitssteigerung, wie oben ausgeführt wurde, als eine Phase der Leistungssteigerung betrachtet, dann kommt man zugleich auf Grund der vorliegenden Befunde zu dem biologisch sehr interessanten Schluß, daß die Leistungssteigerung der Zelle umso ausgesprochener ist, je ungünstiger zeitweilig ihre Leistungsbedingungen sind. *Die Leistung der Zelle ist also umso steigerungsfähiger, je mehr die Zelle vorher zu leisten gezwungen war, je mehr also ihre Energievorräte für eine gewisse Dauer infolge der Tätigkeit ausgeschöpft wurden.* Wie weit diese Ergebnisse in allgemein-biologische und allgemein-menschliche Fragen hineinragen, möge mit dieser etwas vermenschlichten Formulierung nur angedeutet sein. Daß diese Gesetzmäßigkeiten auch Schlußfolgerungen für die Deutung der Funktionen höherer Zentren, z. B. des Atem- und der Kreislaufzentren erlauben, darauf sei ebenfalls nur hingewiesen.

3. O₂-Mangel und Narkose

Die schon beschriebene, übereinstimmende Wirkung von O₂-Entzug und Narkotikum auf die Ganglienzelle, die in der gleichsinnigen Änderung von E₀ und Fm während Vertiefung der Narkose zum Ausdruck kommt, läßt für die Entstehung der narkotischen Wirkung beim Warmblüter gewisse neue Schlüsse zu. *Verworn*³² hat als erster auf Grund zahlreicher Analogien, die zwischen den Änderungen der Erregbarkeit bei der Narkose und bei Sauerstoffentziehung bestehen, die Narkose mit der Erstickung in Beziehung gesetzt, und sie geradezu als eine Absperrung der Oxydationsorte von der Sauerstoffzufuhr bezeichnet.

Eine Herabsetzung der Oxydationsprozesse durch die Narkotica ist für zahlreiche Einzelzellen, für die roten Blutkörperchen, für Hefen und Bakterien, für Seeigeler und Fischpermatozoen, aber auch für Gewebe wie Skelettmuskeln, Herzmuskeln, Leberläppchen, periphere Nerven, Rückenmark nachgewiesen worden (vgl. dazu die eingehende Darstellung mit Literaturangaben von *Höber*⁴³).

Es sei damit aber noch nicht bewiesen, folgert *Höber*, daß die Oxydationshemmung einen *wesentlichen* Bestandteil der Narkose darstellt. Dafür müßte gezeigt werden, daß bei jeder narkotischen Lähmung auch der O₂-Verbrauch des gelähmten Teiles mitbetroffen ist. Das ist aber keineswegs der Fall, wie *Höber* auf Grund zahlreicher Untersuchungen an Protozoen, niederen Tieren und Kaltblütern von anderen Autoren belegen kann. *Höber* kommt deshalb zu dem Schluß, daß die Herabsetzung der Oxydationen keinen integrierenden Faktor der Narkose darstellt. Sie sei nur eine von vielen Reaktionshemmungen, die durch die Narkotica herbeigeführt werden können. Werden doch auch diejenigen Lebensprozesse durch Narkose gehemmt, für welche der Sauerstoff gar nicht notwendig ist, wie *Winterstein*³⁴ auf Grund von Untersuchungen an Anaerobiern feststellte.

Wenn also sicher für bestimmte niedere Lebewesen eine Narkose ohne Oxydationshemmung möglich ist, so scheint doch die narkotische Wirkung beim Kaltblüter und in noch erheblicherem Maße bei Warmblütern in enger Beziehung zu den Oxydationsprozessen zu stehen. Die vorliegenden

Versuche wurden mit Urethan durchgeführt, einem Carbaminsäureäthylester, der als milde wirkendes Hypnoticum ohne schädliche Nebenwirkungen gilt. *Schmiedeberg*³⁵ beobachtete im Tierversuch, daß selbst hypnotisch wirkende Gaben von Äthylurethan weder den Kreislauf noch die Atmung schädigen. Dies kann, wie die vorliegenden Untersuchungen beweisen, auch für die Reflexzentren des Rückenmarkes gelten. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, inwieweit Urethan sich in seiner oxydationshemmenden Wirkung auf die Vorderhornganglienzelle von anderen Narkoticis unterscheidet, bzw. ob die Wirkungen verschiedener Narkotica gerade beim Warmblüter besondere Ähnlichkeiten aufweisen. Es wird sich bei derartigen Versuchen auch herausstellen können, in welchem Umfange die gefundenen Gesetzmäßigkeiten für die Funktion der Vorderhornzelle durch die Art des Narkoticums bedingt sind.

4. Höhenfestigkeit

Zum Schluß sei noch auf ein Ergebnis eingegangen, das bei der Besprechung der Versuche (vgl. Abb. 12) schon kurz gestreift wurde. Es wurde gesagt, daß die Höhenverträglichkeit der Tiere aus dem Zustandskoeffizienten q_A berechenbar ist, und gemessen als Zeit bis zum kritischen Anstieg des S-Wertes in logarithmischer Abhängigkeit von O_2 -Gehalt der Einatemungsluft steht. Diese Beziehung kann in Analogie zu vergleichbaren Verhältnissen beim Menschen gesetzt werden, für die *Eb. Koch*¹⁶ auf Grund von Gemischatmungsversuchen ein mathematisch formulierbares Gesetz fand. In eigenen Untersuchungen⁴⁶ hat sich herausgestellt, daß die von *Koch* angegebene Formel für den Menschen

$$t = 0,81 + 4,66 \cdot \log \frac{1}{1 - \frac{C}{8,6}}, \quad (9)$$

in der t die Zeit der Höhererträglichkeit in Minuten, und C den prozentualen Sauerstoffgehalt der Einatemungsluft bedeutet, nur gilt bei einem bestimmten Haemoglobingehalt, und zwar für männliche Versuchspersonen mit einem Hb-Gehalt von 16 g/100 ccm Blut. Mit wachsendem Hb-Gehalt steigt die Höhenverträglichkeit des Menschen nach der Formel

$$t = 0,43 + 5,85 \cdot \log \frac{1}{1 - \frac{Hb}{20,0}}. \quad (10)$$

In dieser Gleichung stellt wiederum t die Zeit der Höhenverträglichkeit und Hb den Hämoglobingehalt des Blutes in g/100 ccm Blut dar.

In Abb. 27 ist die von *Koch* angegebene Beziehung beim Menschen für einen mittleren Hb-Wert von 16 g dargestellt, daneben die beim Kaninchen gefundene Abhängigkeit der kritischen Zeit t_c vom O_2 -Gehalt der Einatemungsluft für einen mittleren Ausgangszustand der Vorderhornganglienzelle $q^A = 0,07$. Aus dem Verhalten der beiden Kurven ist zu ersehen, daß

vergleichsweise der Mensch die Atmung eines Gemisches von 7⁰/₁₀ O₂ unter den genannten Voraussetzungen eines bestimmten Hb-Gehaltes etwa 4¹/₂ Minuten aushält, während das Kaninchen bei derselben Zusammensetzung der Einatemungsluft erst nach 1 Stunde 50 Minuten in den kritischen Zustand gerät. Allerdings besteht zwischen den beiden Zeiten insofern ein nicht vergleichbarer Unterschied, als die Kaninchenversuche im Gegensatz zu den Menschenversuchen in Narkose angestellt worden sind. Außerdem ist der kritische Zustand der Vorderhornanglienzellen des Kaninchens mit dem kritischen Zustand des Menschen bei O₂-Mangel nur unter bestimmten Bedingungen vergleichbar, wenn auch letzterer in genau demselben Sinne vom Zustand der Nervenzellen, und zwar der der Rinde, abhängt.

Wenn auch aus den genannten Gründen eine vergleichende Bewertung der Höhenfestigkeit von Tier und Mensch aus den dargestellten Kurven nicht ohne Weiteres möglich ist, läßt sich aber aus der Gegenüberstellung der Kriterien für die Höhenverträglichkeit beider Versuchsserien eine sehr wichtige Gesetzmäßigkeit ableiten. Sowohl der quantitativ faßbare Zustand der Ganglienzelle, in Form der Größe ihres Energiespeichers, als auch die quantitativ meßbare Menge einer wichtigen Komponente ihres Milieus, nämlich des Bluthaemoglobingehaltes, bedingt die Funktionsdauer des Gesamtorganismus bei Sauerstoffmangel. Auf Grund allgemein biologischer Erwägungen ist anzunehmen, daß die Steigerung der Leistung der Zelle bei erschwerenden Bedingungen auch eine Verbesserung des Milieus der Zelle zur Folge hat. In dieser Wechselwirkung zwischen Zelle und ihrer Umwelt liegt die Anpassungsleistung der Einzelzelle und letzten Endes des Gesamtorganismus begründet.

Zusammenfassung

In dem alten, einfachen Steno-Swammerdam'schen Versuch (1667) der Abbindung der abdominellen Aorta ist eine Möglichkeit gegeben, die Funktion bestimmter Rückenmarkszentren, und zwar der Vorderhornzellen, ohne

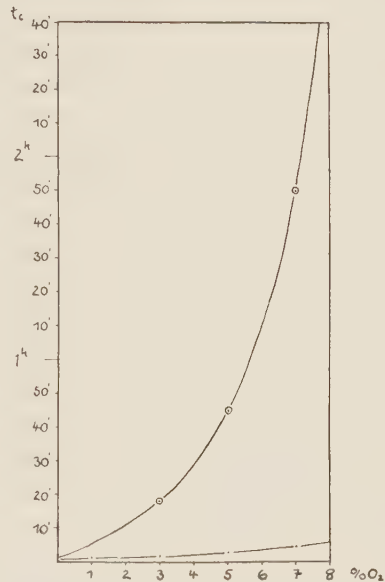


Abb. 27. Abhängigkeit der kritischen Zeit t_c vom O₂-Gehalt der Einatemungsluft (in % O₂) bei Kaninchen (in Urethannarkose) mit einem mittleren Zustandskoeffizienten der Nervenzelle vor Beginn der Gemischatmung ($q_A = 0,07$).

○—○ Werte für t_c sind der graphischen Darstellung der Abb. 12 entnommen.

— Vergleichsweise die Abhängigkeit der Verträglichkeit des O₂-Mangels beim Menschen, gemessen als Zeit t vom Beginn der Gemischatmung bis zum Auftreten kritischer Zeichen, vom O₂-Gehalt der Einatemungsluft (C) bei einem mittleren Haemoglobingehalt von 16 g/100 ccm Blut.

Darstellung der Funktion (nach Eb.

$$\text{Koch) } t = 0,81 + 4,66 \cdot \log \frac{1}{1 - \frac{C}{8,6}}$$

Trennung des Gewebzusammenhanges einer eingehenden, quantitativen Prüfung zu unterziehen. Die bei diesem Versuch regelmäßig auftretende Lähmung der hinteren Extremitäten mit Sehnenreflexverlust ist, wie schon anatomische und physiologische Untersuchungen des 19. Jahrhunderts ergeben hatten, eine Folge der Blutabspernung in den unteren Rückenmarksabschnitten. Und zwar kommt es bei kurzfristiger Unterbrechung der Blutzufuhr zunächst ausschließlich zu einem reversiblen Funktionsausfall an den motorischen Rückenmarkszentren, zu einer Zeit, wo die zentripetalen Neurone, die Leitungsbahnen sowie die Erfolgsorgane noch nicht versagen. Es gelingt also bei kurzfristigen Abklemmungen der Bauchaorta elektiv und schonend die Funktion der Vorderhornzelle zu erfassen und die Änderungen ihrer Leistung auf einfache Art über einen Muskeleigenreflex zu registrieren.

Auf diesen Gedankengängen baut sich die angewandte Methodik auf, die sich nach mannigfachen Versuchen als die vorteilhafteste erwies.

Das wichtigste Ergebnis der an Kaninchen ausgeführten Experimente ist, daß sich die bei Absperrung der Blutzufuhr zu beobachtende Dauer der dabei zunächst noch fortbestehenden Reflextätigkeit (Funktionszeit) sowie die Dauer des Reflexverschwindens (Schwundzeit) in gesetzmäßige, quantitative Beziehung zur Dauer der Aortenabklemmung (Abklemmzeit) bringen lassen. Als bedeutsame Größe für den Funktionszustand der Vorderhornzellen kann ein Exponentialkoeffizient aufgefaßt werden, der sich aus der Beziehung von Schwundzeit und Abklemmdauer ergibt.

Bei fortschreitender Vertiefung der Narkose wird dieser Koeffizient gesetzmäßig größer, was einer Zustandsverschlechterung der Vorderhornzellen entspricht. Der Einfluß der zwischen den einzelnen Abklemmversuchen eingehaltenen Pausen macht sich bei deren zunehmender Verkürzung in einer Verkleinerung des Koeffizienten geltend. In diesem Falle kommt es zu einer Verbesserung des Zustandes, d. h. einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Vorderhornzellen.

Die weitere Anwendbarkeit der Methodik wird am Beispiel des zusätzlichen O_2 -Mangels durch Beatmung des Tieres mit sauerstoffarmen N_2O_2 -Gemischen gezeigt und aus der Veränderung des Zustandskoeffizienten der Nervenzelle ein Kriterium zur Bestimmung der Höhenverträglichkeit entwickelt. Es ist möglich, durch einen einzigen Abklemmversuch das Verhalten der Vorderhornganglienzelle bei diesen und den vorher genannten Eingriffen vorauszusagen.

Bei einem Vergleich der verschiedenen Zustandsänderungen läßt sich eine wichtige, allgemeingültige Gesetzmäßigkeit ableiten zwischen dem Exponentialkoeffizienten und der Zeit, die vom Beginn der Blutabspernung bis zum völligen Aufhören der Funktion der Vorderhornganglienzellen (maximale Funktionszeit) verstreicht. Ebenso kann die maximale Funktionszeit zu der zugehörigen Schwundzeit in funktionelle Beziehung gebracht werden, wodurch eine quantitative Verknüpfung von Tätigkeits- und Erholungsphase möglich ist.

Da in den Versuchen der Muskel als Indikator dient, wird durch besondere Versuchsanordnung eingehend geprüft, wie sich die Funktion des Mus-

kels unter der Aortenabklemmung verhält. Auch gewähren das Verhalten und der Tonus des zentralen Blutdruckes bestimmte Einblicke in die Veränderungen der Funktion der Vorderhornzellen bei der Absperrung der Blutzufuhr.

In der Besprechung der Ergebnisse wird der Versuch gemacht, die gefundenen, mathematisch formulierbaren Gesetzmäßigkeiten energetisch zu deuten. Der Exponentialkoeffizient wird dabei als reziproker Wert des Energiespeichers der Zellen, die der Umschaltung des Eigenreflexes dienen, einschließlich der aus dem eingeschlossenen Blut verfügbaren Energie definiert. Es bietet sich außerdem die Möglichkeit, die Funktionszeit und Schwundzeit mit charakteristischen Zeiten der Kinetik des Blutsauerstoffes in Parallele zu setzen.

Bei Übertragung dieser Überlegungen auf die Ergebnisse bei verschiedener Dauer der Erholungspause ergibt sich die allgemein-biologisch wichtige Feststellung, daß in einem gewissen Bereiche die Leistung der Vorderhornzellen umso mehr gesteigert wird, je mehr die Zelle vorher zu leisten gezwungen, je stärker also der Energiespeicher vorher ausgeschöpft war.

Schließlich werden die entwickelten Beziehungen zwischen Sauerstoffmangel und Narkose sowie die gesetzmäßigen Verknüpfungen der energetischen Voraussetzungen der Vorderhornzellen zur Höhenverträglichkeit theoretisch besprochen und die sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen erörtert.

Literatur

- 1 Steno, N., *Elementorum myologiae specimen*. Amstelodamiae 1667, 169 (cit. nach v. Haller) — 2 Swammerdam, J., *Tractatus de respiratione*. Lugd. Batav. 1667, 61—62 — 3 Haller, A. v., *Deux memoires sur le mouvement du Sang*. Lausanne 1756, 45, 203 (cit. nach Luchsinger) — 4 d'Etchepare, S., cit. nach Magendie, J. *physiol. exp.* 4, 287 (1824) — 5 Stannius: „Untersuchungen über Leistungsfähigkeit der Muskeln und Totenstarre“. *Arch. physiol. Heilk.* 11, 1, (1852) — 6 Kußmaul und Tenner, *Untersuchungen über Ursprung und Wesen der fallsuchtartigen Zuckungen bei der Verblutung sowie der Fallsucht überhaupt*. *Unters. z. Naturlehre d. Mensch. u. d. Tiere* (hgb. v. Moleschott) 3, 1—124 (1857) — 7 du Bois-Reymond, E., *Arch. Anat. u. Physiol.* 1860, 639 — 8 Luchsinger, B., *Zur Kenntnis der Funktionen des Rückenmarkes*. *Arch. ges. Physiol.* 16, 510 (1878) — 9 Schiffer, J., *Über die Bedeutung des Steno'schen Versuches*. *Cbl. med. Wiss.*, 7, 579—581 u. 593—597 (1869) — 10 Singer, J., *Über die Veränderungen am Rückenmark nach zeitweiser Verschließung der Bauchorta*, *Sitzber. Kaiserl. Akad. Wiss. (Math.-Naturw. Kl.)* Bd. 96, (III. Abt.) 136—155 (1887) — 11 Ehrlich u. Brieger, *Über die Ausschaltung des Lendenmarkgrau*. *Z. klin. Med.* 7, 155 (1884) — 12 Fredericq, L., *L'anémie experimentale comme procédé de dissociation des propriétés motrices et sensitives de la moelle epinière*. *Travaux du Laboratoire de Léon Fredericq* 3, 5—12 (1889—1890). (extrait des *Arch. Biol.* 10, 131). — 13 Colson, *Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique*. *Travaux du Lab. de L. Fredericq* 3, 111—164 (1889 bis 1890) (extrait des *Arch. Biol.* 10, 431) — 14 van Harreveld, *The resistance of central synaptic conduction to asphyxiation*. *Am. J. of Physiol.* 133, 572 (1941) — 15 Samojloff, A., *Eine neue Form der Elektrode zur Reizung tiefliegender Nerven*. *Pflügers Arch.* 208, 520 (1925) — 16 Koch, E., *Das Zeitgesetz der Erträglichkeit des plötzlichen Sauerstoffmangels*. *Z. f. Kreislauff.* 34, 798—802 (1942) — 17 Koch, E., *Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes*. Dresden und Leipzig 1931 — 18 Koch und Nordmann, *Mikroskopische Beobachtungen am Blutkreislaufe des*

Säugetieres mit gleichzeitiger Verzeichnung des Blutdruckes. (I. Mitteilung) Z. f. exper. Med. **61**, 505 (1928) — 19 Bowditch, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Arb. a. d. physiol. Anst. z. Leipzig **VI**, Jg. 1871, Leipzig 1872 — 20 Tiegel, Über den Einfluß einiger willkürlicher Veränderungen auf die Zuckungshöhe des untermaksimal gereizten Muskels Arb. a. d. physiol. Anst. z. Leipzig **X**, Jg. 1875, Leipzig 1876 — 21 Ishikawa, Über die scheinbare Bahnung. Z. allg. Physiol. 1910, Bd. **11** — 22 Verworn, M., Allgemeine Physiologie. 5. Auflage G. Fischer, Jena 1909 — 23 Bauereisen, E., Über die Entstehung und Dynamik der Treppenzuckung des Froschherzens. Z. Biol. **101**, 278—296 (1943) — 24 Bauereisen, E., Über die Bedeutung der Sauerstoffversorgung für den zeitlichen Verlauf von Ermüdungskurven des Herz- und Skelettmuskels. Z. Biol. **101**, 451 (1944) — 25 Rollet, A., Zur Kenntnis der physiologischen Verschiedenheit der quergestreiften Muskeln der Kalt- und Warmblüter. Pflügers Arch. **71**, 209 (1898) — Rollet, A., Physiologische Verschiedenheit der Muskeln der Kalt- und Warmblüter. Cbl. Physiol. **13**, 721 (1900), **14**, 435 (1900) — 26 Fröhlich, F. W., Über die scheinbare Steigerung der Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels im Beginn der Ermüdung („Muskeltreppe“) der Kohlensäurewirkung und der Wirkung anderer Narkotica (Aether, Alkohol). Z. allg. Physiol. **5**, 288 (1905) — 27 Lee und Harvey, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **7**, 135 (1909) — 28 Gruber, C. M., Am. J. Physiol. **63**, 338 (1922) — 29 Fischer, E., Das Verhalten der Wärmebildung des isolierten Froschmuskels während der Treppe. Pflügers Arch. **225**, 532 (1930) — 30 Nicolai, L., Über Sichtbarmachung, Verlauf und chemische Kinetik der Oxyhaemoglobinreduktion im lebenden Gewebe, besonders in der menschlichen Haut. Pflügers Arch. **229**, 372 (1932) — 31 Matthes, K., Untersuchungen über den Verlauf der Oxyhaemoglobinreduktion in der menschlichen Haut. Pflügers Arch. **246**, 70 (1942) — 32 Noell, W. u. Schneider, M., Pflügers Arch. **246**, 181, 207 (1942) — **247**, 514 (1944) — 33 Noell, W., Pflügers Arch. **247**, 528, 553 (1944) — 34 Opitz u. Palme Pflügers Arch. **248**, 330, 376 (1944) — 35 Treutler, H. K., Die Eigenreflexe der quergestreiften Muskeln während des Aufstieges in der Unterdruckkammer. Luftfahrtmed. **2**, 367 (1938) — 36 Henderson, L. J., Blut, seine Pathologie und Physiologie. Übers. v. M. Tennenbaum. Dresden u. Leipzig 1932, S. 58 — 37 Hartridge and Roughton, J. of Physiol. **62**, 230 (1927) — 38 Barcroft, J., Die Atmungsfunktion des Blutes. Übers. v. W. Feldberg Bd. II Berlin 1929, S. 150 — 39 Koch, E., Längsschnittsstrom und Erregbarkeit des Nerven (Versuche über den Einfluß vorübergehender Anaemie am Warmblüter und örtlicher Narkose am Frosch). Pflügers Arch. **216**, 100 (1927) — 40 Adrian und Lucas, On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle. J. of Physiol. **44**, 68—124 (1912) — 41 Hofmann, P., Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe. Erg. d. Physiol. **36**, 15—108 (1934) — 42 Verworn, M., Dtsch. med. Wschr. 1909, Nr. 37. Verworn, M., Narkose, Jena 1912 — 43 Höber, R., Physikalische Chemie der Zelle u. Gewebe. Bd. 2, 5. Auflage. Leipzig 1924. — 44 Winterstein, Über anaeroben Stoffwechsel. Z. allg. Physiol. **6**, 315 (1907) — 45 Schmiedeberg, Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 203 (1885) — 46 Blasius, W., Die gesetzmäßige Beziehung zwischen Haemoglobingehalt und Höhenfestigkeit. Z. Kreislauff. **37**, 581 (1948)

*Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie und Therapie des
William G. Kerckhoff-Herzforschungsinstitut in der Max-Planck-Gesellschaft
Bad Nauheim*

Bewegungsphysiologische Studien an Muskelaktionsströmen des Menschen

Von Frank Marguth u. Erich Bauer

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 9. 1. 1950

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Frage: Sind die ein-gelenkigen Skelettmuskeln vorwiegend Haltemuskeln und welche elektro-physiologischen Kriterien kennzeichnen sie gegenüber den zweigelenkigen Muskeln, die — sollte tatsächlich eine solche funktionelle Unterscheidung zu treffen sein — dann als vorwiegend der Bewegung dienende Muskeln anzu-sprechen wären. Zahlreiche Arbeiten sind bereits über dieses Thema geschrie-ben worden, sowohl von anatomisch-histologischer als auch von physiolo-gischer und physiologisch-chemischer Seite. Erinnern möchten wir in die-sem Zusammenhang nur an die Untersuchungen *Wachholder's*¹, die es nahe-legen, entsprechend den Verhältnissen bei manchen Säugetieren auch beim Menschen anzunehmen, daß die eingelenkigen Muskeln in besonderem Maße bei Dauerbeanspruchung und Haltung in Aktion treten.

Methodik

Das Besondere unserer Versuchsanordnung bestand darin, daß wir die Bewegun-gen der Versuchspersonen (Vp) mit einer Schmalfilmkamera aufgenommen haben, um so ein Mechanogramm, das uns Bewegungsvorgänge in allen Ebenen exakt wie-dergibt, unseren Analysen zu Grunde legen zu können. Zur Synchronisation von Be-wegungsfilm und Aktionsstromaufzeichnung wurden auf die Achse einer *M o v e x*-Filmkamera, entsprechend der Bildzahl pro Umdrehung, 8 Kontaktstifte aufge-bracht, durch die bei jeder Bildexposition ein Stromkreis geschlossen wurde. Ein in diesen Kreis eingeschalteter Elektromagnet setzte dabei, praktisch trägheits-lost, eine Blende in Tätigkeit, die einen auf den Schirm der *Braun'schen* Röhre gerichteten Lichtstrahl im gleichen Takt unterbrach. Jeder so auf dem Rande des AS-Filmes registrierte Lichtpunkt entsprach einer Bildexposition, d. h., das in Höhe der Lichtmarkierung ablaufende Aktionsstrombild war einer bestimm-ten Bewegungsphase zeitlich genau zuzuordnen. Zu Demonstrationszwecken haben

wir auch die AS-Spannungen mit einer zweiten Kamera gefilmt und Bewegungs- und AS-Film nach dem gleichen Prinzip aufeinander kopiert.

Die Muskelaktionsströme wurden mit *Adrian-Bronk'schen* Nadelelektroden abgegriffen, entweder gleichzeitig von 2 tätigen Muskeln oder 2 verschiedenen Stellen eines Muskels, und zwar haben wir dabei die verschiedenen Muskelbezirke berücksichtigt, im Wesentlichen aber im Bereich des Muskelbauches

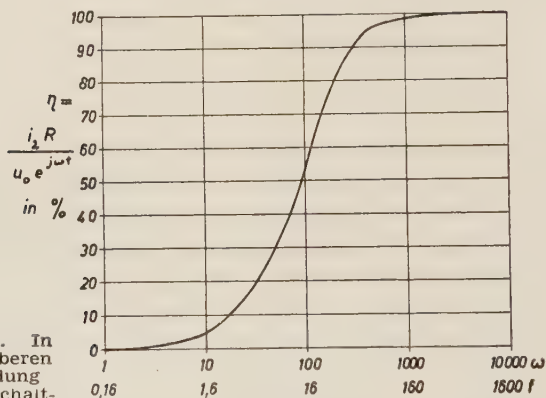
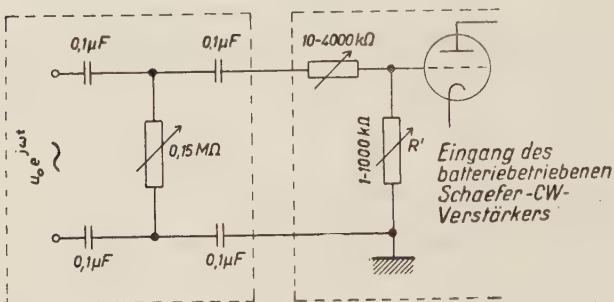


Abb. 1. In der oberen Abbildung links Schaltbild einer Kondensatorkette mit den experimentell bestimmten Dimensionen der Schaltelemente, rechts Eingang des Verstärkers. Unten: Die entsprechende Frequenzkurve, die die Abhängigkeit des Verhältnisses von angelegter Spannung zur tatsächlich an das Gitter der ersten Röhre gelangenden Spannung von der Frequenz zeigt.

eingestochen. Verstärkt wurden die AS durch 2 CW-Verstärker (einer mit Differentialeingang nach *Tönnies*) und über einen Elektronenschalter mit einem Siemens-Einstrahloszillographen, größtenteils aber direkt mit einem AEG-Zweistrahlgert registriert.

Die einwandfreie Aufzeichnung elektrischer Vorgänge bei Bewegung der Vp begegnete einigen technischen Schwierigkeiten. Sehr störend wirkten vor allem niederfrequente Potentiale, die durch das Gleiten der Nadel im Muskel verursacht wurden. Der Frequenzbereich dieser Potentialstöße liegt — wie wir experimentell bestimmen konnten — unterhalb der AS-Frequenzen, so daß wir in der Lage waren, mit Hilfe eines Frequenzsiebes, wie es in der Technik als Kondensatorkette bekannt ist, diese Störspannung auszuschalten (Abb. 1).

Ergebnisse

In 35 Versuchen mit verschiedenen Vps. haben wir das Zusammenspiel ein- und zweigelenkiger Muskeln bei willkürlicher Bewegung und Haltung an einfach gebauten Gelenken, speziell am Ellenbogengelenk, analysiert.

In keinem dieser Versuche konnten wir einen Anhalt dafür finden, daß etwa der eingelenkige Muskel in besonderem Maße der Aufrechterhaltung verschiedener Gelenkstellungen dient, weder ohne noch mit Belastung. Vielmehr zeigte sich stets — wie teilweise auch schon *Seyffarth* 1940² und *Wachholder*³ bereits 1928 mitteilte —, daß lediglich die Stellung des Nachbargelenkes für die unterschiedliche Beteiligung der Agonisten bei willkürlicher Haltung und Bewegung verantwortlich zu machen ist.

Wir fanden, daß bei Bewegungen im Ellenbogengelenk unter allen Bedingungen eine Tätigkeit nur im M. brachialis zu verzeichnen ist. Der Grad des „Innervationsaufwandes“ (Sommer) — durch die Zahl der tätigen mo-



Abb. 2—4. Ausschnitte aus einem Schmalfilm. In der linken und rechten Bildreihe ist der Arm der Vp auf einer Schiene fixiert. Ganz im Vordergrund erkennt man eine Winkelskala, die eine genaue Kontrolle der Ellenbogengelenkstellung erlaubt. Abb. 2: Haltung in Supination des Unterarms, Abb. 3: in Mittelstellung und Abb. 4: Haltung in Pronation.

torischen Einheiten und ihre Frequenzen abgestuft — richtet sich, abgesehen von Belastung und willkürlicher Anspannung, im Wesentlichen nach der Mitbeteiligung der übrigen Agonisten: z. B. bei Beugung im Ellenbogen in Supinationsstellung des Unterarms wird ein Teil der Flexion von dem supinierenden Bizeps übernommen, in Mittelstellung vom M. brachioradialis, während bei der Pronation Biceps und Brachioradialis fast völlig in Ruhe sind. Dafür tritt hier der Brachialis stärker in Tätigkeit. Dieses Verhalten findet man in gleicher Weise sowohl bei Bewegung als auch bei reiner Haltungsinervation (Abb. 2—5). Wenn noch zusätzlich belastet wird, treten alle Flexoren ungeachtet der Stellung des Nachbargelenkes in Tätigkeit, um die geforderte motorische Leistung aufrecht zu erhalten. Analoge Ergebnisse beschreiben Dempster und Finerty⁴, die sich mit der Muskelmechanik des Handgelenkes befaßt haben.

Bei der quantitativen Auswertung stützten wir uns hauptsächlich auf die Ausmessung der AS-Amplituden, da durch starke Überlagerung der einzelnen Aktionsströme ihre Frequenz nicht sicher bestimmt werden konnte. Ermüdungsversuche — wie sie im Folgenden beschrieben werden — waren besonders geeignet, die Arbeitsleistung der verschiedenen Muskeln quantitativ zu erfassen, da eine Haltearbeit über längere Zeit die einfachsten Voraussetzungen für einen Vergleich verschiedener Muskeln oder Muskel-

partien bietet. Und zwar diene uns als Standardmaß die Zeit bis zur Verdoppelung der AS-Amplituden. Diese Zeit betrug z. B. im Falle einer ermüdenden Halteinnervation mit 1 kg Belastung für alle untersuchten Muskeln ca. 6 Minuten.

Da sich bei kurzdauernder Haltearbeit zwischen ein- und zweigelenkigen Muskeln kein Unterschied fand, führten wir Ermüdungsversuche mit 1 bis 2 kg Belastung durch. Wir gingen dabei von der Vorstellung aus, daß der eingelenkige Muskel, wenn er vorwiegend für Dauerbelastung eingerichtet ist, langsamer ermüden müsse, als der zweigelenkige. Dies ließ sich mit Sicherheit in keinem der untersuchten Fälle feststellen. Es zeigte sich vielmehr, daß in allen beteiligten Muskeln sehr bald nach Beginn des Ermüdungsversuches, meist schon nach 2 bis 3 Minuten, ein Anstieg von Amplitude und Frequenz der AS-Potentiale zu verzeichnen ist, so lange die Ausgangswinkelstellung aufrecht erhalten wird; erst, wenn die geforderte Leistung nicht mehr erfüllt werden kann, tritt mit Absinken der Extremität eine Verkleinerung der AS und eine Abnahme ihrer Frequenz in Erscheinung. Mit anderen Worten, in den ersten Stadien der Ermüdung wird die motorische Leistung durch einen erhöhten Innervationsaufwand ge-

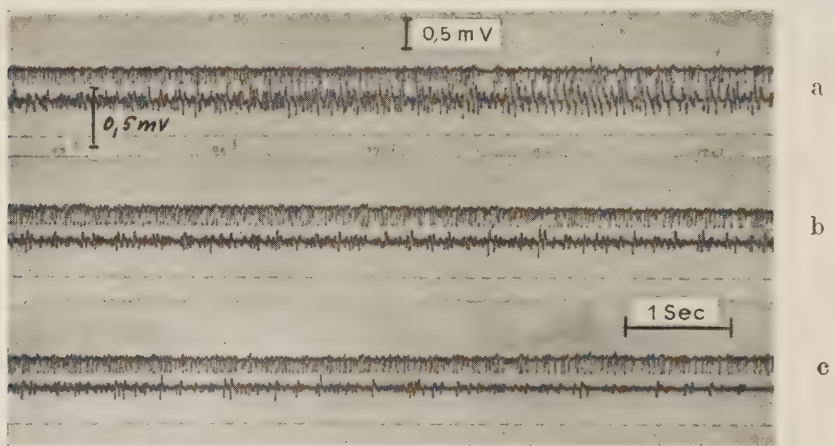


Abb. 5. Die Elektromyogramme zu den vorhergehenden Bildern. Abgeleitet wurde hier jeweils vom M. brachialis (oberer Strahl) und vom M. biceps (unterer Strahl). Unter den beiden AS-Kurven ist die im Text erläuterte Lichtmarkierung erkennbar: Jedes Signal entspricht einer Bildexposition des Bewegungsfilms. — Oberer Streifen: Supination (a Abb. 2). Demonstriert wird die Abnahme der Bicepstätigkeit in Mittelstellung und Pronation (mittlerer b (= Abb. 3) und unterer (= Abb. 4) Bildstreifen c) bei Zunahme der Brachialisaktion.

sichert. Wird versucht, mit äußerster Anstrengung die Ausgangswinkelstellung noch einmal zu erreichen, so erscheint das bekannte Tremorbild mit gruppenweise angeordneten AS-Salven. Hier versucht das ZNS — wahrscheinlich propriozeptiv von der Peripherie her erregt — durch Synchronisation seiner erregenden Entladungen der drohenden muskulären Insuffizienz entgegen zu wirken, indem größere Muskelbezirke gleichzeitig in Aktion treten und so durch Summation möglichst vieler Einzelkontraktionen ein relativ besserer motorischer Effekt erzielt wird.

Darüber hinaus haben wir lokale Ischämien angewandt, um zu sehen, ob anoxämische Verhältnisse vielleicht einen Unterschied der genannten Art zu Tage fördern; denn auch hier wäre zu erwarten, daß der eingelenkige Muskel sich resistenter verhält als der zweigelenkige. Wir gingen dabei so vor, daß wir die Muskel-AS wie bei allen anderen Versuchen mittels Nadelelektroden ableiteten und oberhalb der Einstichstellen den arteriellen Zustrom der betreffenden Extremität durch eine Blutdruckmanschette drosselten. Das Zusammenspiel ein- und zweigelenkiger Muskeln bei Bewegung und Haltung verhielt sich auch hier genau so, wie wir es oben beschrieben haben, d. h. für eine vornehmliche Haltefunktion eingelenkiger Muskeln ließ sich der Nachweis nicht erbringen. — Fast schlagartig mit Einsetzen der Ischämie sieht man eine deutliche Zunahme an Zahl und Größe der im Muskel entstehenden Impulse (Abb. 6). Schreitet nun die Anoxämie weiter fort, so tritt all-

mählich subjektiv das quälende Gefühl des motorischen Unvermögens auf, und parallel hierzu verschlechtert sich die motorische Leistung durch Zunahme des Tremors. Diese Veränderungen des AS-Bildes beim Menschen unter Anoxämie hat Schaefer⁵ bereits 1941 in ähnlicher Form gefunden und zu ihrer Erklärung auf die Bedeutung der sensiblen Empfangsstationen in der Peripherie für den motorischen Tonus hingewiesen, wie auch Untersuchungen über den Mechanismus des Wund-

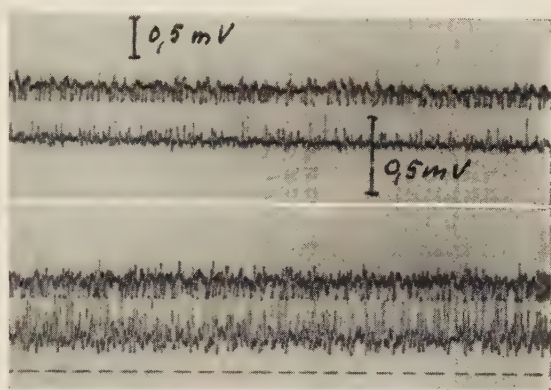


Abb. 6. Oberes Bild: Vor Beginn der Ischämie. Unteres Bild: Unmittelbar nach Abdrosselung der arteriellen Blutzufuhr (oberer Strahl: Brachialis, unterer Strahl: Biceps). Haltung in Pronation. Die unter Ischämie einsetzende starke Bicepstätigkeit bei Pronation des Unterarms ist analog maximaler Belastung als kompensatorische Leistung aufzufassen. Zeit wie Abb. 5.

starrkrampfes (Göpfert u. Schaefer⁶) gezeigt haben. In Analogie zu dem Bild des Spättetanus liegt also die Vermutung nahe, daß auf reflektorischem Wege, d. h. durch vermehrt in das Zentrum einströmende sensible Rückmeldungen, eine Steigerung des Innervationsaufwandes ausgelöst wird. Daß hier in der Tat ein propriozeptiver Mechanismus im Spiele ist, geht schon daraus hervor, daß auf die beim Menschen unter Drosselung der arteriellen Blutzufuhr auftretenden sensiblen Sensationen ein Tremor der befallenen Extremität sehr deutlich in Erscheinung tritt, der proportional den sensiblen Reizerscheinungen zunimmt. Zum anderen dürfen wir bei der Deutung der erhöhten AS-Amplituden und ihrer höheren Frequenz unter Anoxämie nicht außer Acht lassen, daß hypoxämische Bedingungen zu einer gesteigerten Labilität der erregbaren Gebilde führen und dadurch die Schwellen im Bereich der motorischen Endplatten sinken (Göpfert u. Schaefer⁷). Dieser Faktor ist möglicherweise für die ersten Stadien des peripheren Sauerstoffmangels besonders in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassung

1. Muskel-AS-Analysen am Menschen bei willkürlicher Bewegung und Haltung gaben keinen Anhalt dafür, daß der eingelenkige Muskel vorwiegend Haltefunktionen besitzt und der zweigelenkige in erster Linie der Bewegung dient.
2. Die in diesem Zusammenhang angewandten Ischämien führten zu einer kurzen Betrachtung der offenbar für die motorische Rhythmik so bedeutungsvollen Muskelsensibilität.

Literatur

- 1 Wachholder u. Quensel, Pflüg. Arch. **235**, 70 (1935) — Wachholder, Pflüg. Arch. **226**, 274 (1930); **229**, 133 u. 143 (1931) — 2 Seyffarth, The behaviour of motor-units in voluntary contraction (1940) — 3 Wachholder, Erg. d. Phys. **26** (1928) — 4 Dempster u. Finerty, Amer. J. Phys. **150** (1947) — 5 Schaefer, Luftfahrtmed. 6. Bd., 4. H. (1942) — 6 Göpfert u. Schaefer, Naunyn Schmiedebergs Arch. **197**, 93 (1938) — 7 Göpfert u. Schaefer, Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1941**, 119

*Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie und Therapie des
W. G. Kerckhoff-Instituts Bad Nauheim*

Über die Beeinflussung der peripheren Motorik durch Anoxämie

Von Frank Marguth

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 9. 1. 1950

Die Beeinflussung der Motorik durch die Anoxämie hat eine zentrale und eine periphere Komponente, von denen erstere oft eingehend erforscht ist und hier nicht Gegenstand der Untersuchung sein soll. Die Einflüsse auf die periphere Motorik sind ebenfalls in mehrfacher Hinsicht untersucht worden. So befaßt sich eine Arbeit von *Grohse-Brockhoff*, *Rein* und *Schoedel* ¹ ausführlich mit den Zusammenhängen zwischen Muskeldurchblutung, O₂-Mangel und Leistungsfähigkeit, wobei allerdings als Maß der Leistungsfähigkeit allein die Zuckung, und zwar ein kurzer Tetanus, berücksichtigt ist. Da zudem als Reizquelle ein relativ hochfrequenter Sinus-Wechselstrom diente, dessen Wedensky-Hemmung an Nerv und Endplatte nicht sicher beurteilbar ist, fehlen uns die Unterlagen zur Beurteilung des isolierten Erregungsvorganges in Nerv und Endplatte. Die Versuche von *Göpfert* und *Schaefer* ² und von *Schaefer* ³, welche an sich geeignet waren, diese Lücke zu schließen, arbeiteten, aber, da vorwiegend der Mensch beobachtet wurde, mit allgemeiner Erstickung, also Anoxämie und Hyperkapnie. Gerade die Überhäufung der Peripherie mit CO₂ aber ist für ihre Lebensfunktion besonders schädigend; es bleibt also der Einfluß der reinen Anoxämie, der hier insbesondere in seiner relativen Stärke auf elektrische und mechanische Leistung beurteilt werden soll, noch zu untersuchen. Insbesondere ist zu untersuchen, inwieweit Begriffe wie „anoxobiotische Entartung“ (*Schaefer* ⁴) an der elektrischen und mechanischen Leistung abgelesen werden können. Daß die motorische Endplatte bei der Anoxybiose besonders empfindlich ist, ging schon aus älteren Arbeiten (vor allem *Reid*) hervor ⁵.

Versuchsordnung

Vier Katzen und acht Meerschweinchen kamen zum Versuch. Die Meerschweinchen wurden mit Pernocton oder Pernocton und Äther, die Katzen mit Urethan-

Chloralose narkotisiert und in Rückenlage aufgespannt. Vorher war der M. gastrocnemius operativ freigelegt, der N. ischiadicus isoliert und durchschnitten und eine Kanüle in die Trachea eingelegt worden. Es wird darauf geachtet, daß die Blutversorgung des Muskels intakt bleibt.

Bei den Versuchen an Katzen wurde außerdem noch der Blutdruck in der Carotis photoelektrisch nach Rein⁶ und mittels einer Kramer-Uhr⁷ der O₂-Gehalt des arteriellen Blutes an der Bauchorta registriert.

Der durchtrennte Muskelnerv wurde künstlich elektrisch und zwar durch einzelne Schläge eines Thyatrongerätes⁸ mit einer Frequenz von 80—100/Min. gereizt. Von der Anwendung kurzer Tetani wurde grundsätzlich abgesehen, da hierdurch die Reizfrequenz als komplizierender Faktor eingeführt wird. Der Einzelreiz ist eine wohldefinierte Beanspruchung, bei der sich Einflüsse auf Muskel und Endplatte relativ leicht unterscheiden lassen. Der Muskelaktionsstrom wurde von Platinelektroden Sehne zu Sehne abgegriffen und über einen Differentialverstärker einmal bei kleiner Zeitgeschwindigkeit auf einem AEG-Zweistrahloszillographen registriert und durch ein fortlaufendes Filmgerät photographisch festgehalten, zweitens auf einem kleinen tragbaren Philips-Kathodenstrahloszillographen bei schneller elektrischer Zeitablenkung mit der Leica aufgenommen.

Die von der Umgebung abgehobenen, durchbluteten Muskeln, Gastrocnemius und Soleus, wurden angeschlossen und an einem Myographen mit Photozelle zur Aufzeichnung des Mechanogramms gelegt. Das Myogramm wurde teils zugleich mit Blutdruck und O₂-Sättigung des Blutes auf einem Hellige-Kymographion mit einem schnellschwingenden empfindlichen Galvanometer direkt, teils nach Verstärkung mit dem AEG-Oszillographen aufgezeichnet. Die erforderliche Temperatur und Feuchtigkeit zur Schonung des Nerv-Muskelpräparates gewährleistete eine Klimakammer.

Die Tiere wurden mit 6,4- und 2-prozentigen Sauerstoffmangelgemischen oder mit reinem Stickstoff künstlich beatmet.

Ergebnisse

Bei einem Sauerstoffgehalt der Atemluft von 6 % konnten wir beobachten, daß die mechanische Leistung des Muskels zunächst unverändert blieb. Erst nach 20 Minuten Hypoxämie verringerte sich die Höhe des Myogramms nur auf 90 % ihres Ausgangswertes (Abb. 1).

Eine Verbreiterung des Mechanogramms — wie wir sie von einfacher Ermüdung her kennen — war auch bei Einwirkung der Hypoxämie von länger als einer halben Stunde nicht festzustellen. Als Maß der Verbreiterung benutzten wir dabei einerseits die gesamte Anstiegszeit des (elektrisch und praktisch trägheitslos registrierten) Myogramms, andererseits die Zeit, in welcher das Myogramm vom Gipfel auf die Hälfte des Gipfelwertes abgesunken ist („Halbwertszeit des Abfalls“). Diese Zeit ist aus verschiedenen Gründen charakteristischer und leichter bestimmbar als die Gesamtdauer der Zuckung.

Der Muskelaktionsstrom wies ebenfalls nur geringe Abweichungen von der Norm auf: im Laufe der Zeit verringerte sich seine Amplitude, jedoch im Vergleich zu niederprozentigeren Sauerstoffgemischen nur sehr wenig. Und zwar ist der Abfall der Aktionsstromhöhe auf 90 % des Anfangswertes nach 13 Minuten 6%iger O₂-Mangel-Wirkung erreicht (Abb. 1). Erst nach einer Viertelstunde Hypoxämie war eine Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit der Aktionswelle (bestimmt aus der Latenz gegen den Reizmoment) von etwa 10 % festzustellen. Der Blutdruck stieg unmittelbar nach Beginn der Hypo-

xämie systolisch um 15 mm Hg an. Nach 3 Minuten Sauerstoffmangelatmung sinkt er wieder und hat sich nach insgesamt 9 Minuten Versuchsdauer auf seinen Ruhewert eingestellt.

Unter 4 % O_2 -Gehalt tritt die Verminderung der mechanischen Leistung des Muskels stärker in Erscheinung: Das Mechanogramm verliert rascher als vorher an Höhe und sinkt auf kleinere Werte ab als unter 6 % O_2 (Abb. 1). Der systolische Wert des Blutdrucks ging hier ohne initialen Anstieg auf niedere Werte herunter.

Auch bei 4 % O_2 bleibt die elektrische Erregungsäußerung und der Ablauf der Aktionswelle nur wenig beeinflusst. Wenn sich jedoch überhaupt eine schädigende Wirkung des Sauerstoffmangels geltend macht, so sind in der ganzen Reihe unserer Untersuchungen und gegen jede Erwartung die Veränderungen zuerst am Muskelaktionsstrom zu beobachten (Abb. 1).

2%iges O_2 -Mangelgemisch steigert die Erscheinungen nur unwesentlich (Abb. 1). Auch hier ist noch keine Verbreiterung des Myogramms aufgetreten, wenn auch die Verkleinerung der Zuckung deutlich ist.

Reine Stickstoffbeatmung, die bis zu einer halben Stunde durchgeführt wurde, blockierte auch erst spät den Aktionsstrom, ließ aber die mechanische Leistung schließlich gleich Null werden.

Ein besonders lehrreiches Beispiel einer Stickstoffatmung* gibt Abb. 2 wieder. Hier wurden an der Katze teils Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Mechanogramm langsam auf einem Hellige-Kymographion, teils Mechanogramm und Aktionsstrom schnell mit einem Zweistrahloszillographen registriert, wobei die Aufnahmen zweiter Art auf dem ersten Registrierstreifen automatisch vermerkt wurden und daher alle Werte eindeutig einander zuzuordnen waren. Die Höhe des Aktionsstroms nimmt rasch, die des Mechanogramms langsamer ab und zwar so, daß beide Kurven, bezogen auf den prozentualen Abfall gegen den Ruhewert, sich überschneiden (Abb. 3). Im späteren Verlauf der Anoxämie nämlich sinkt der Aktionsstrom auf relativ kleinere Werte ab als das Mechanogramm; und während nach Frischluftzufuhr das Mechanogramm sich sofort erholt, verkleinert sich seltsamerweise der Aktionsstrom zunächst weiter, um aber schließlich eine weit bessere Er-

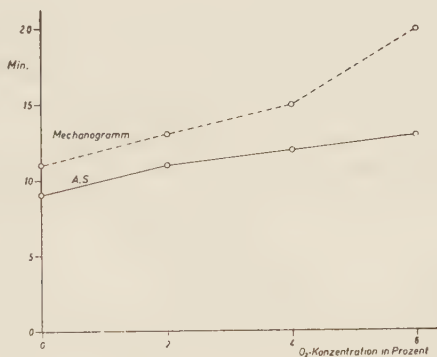


Abb. 1. Abfall der mechanischen Leistung, gemessen als Höhe des Mechanogramms (gestrichelt) und der Höhe des Aktionsstroms (A.S., ausgezogen), bei verschieden starker Anoxämie. Dargestellt ist die Abhängigkeit der Zeit, in welcher beide Größen um 10 % ihrer Normalgröße vermindert werden, von der O_2 -Konzentration der Atemluft. Ordinate die erwähnte Zeit, Abszisse der Prozentgehalt von Sauerstoff in der Mischung mit technischem Stickstoff.

* Da technischer Stickstoff verwendet wurde, lassen sich geringe Beimengungen von Sauerstoff nicht ausschließen; der Versuch kann trotzdem die typischen anoxämischen Erscheinungen verdeutlichen.

holung zu zeigen als die mechanische Verkürzung. Es kann also von einer Parallelität beider nicht die Rede sein. In den späten Stadien ist der Aktionsstrom außerdem verbreitert (Abb. 4), was auf verlangsamte Erregungsleitung im Muskel selbst schließen läßt. Breite und Höhe des Aktionsstroms ändern sich dabei spiegelbildlich (Abb. 2). Die Latenz des Mechanogramms, d. h. die Zeit zwischen Beginn des Aktionsstroms und Beginn des Mechanogramms, ist in unseren Kurven nicht allzu genau auszumessen. In Abb. 3 steigt sie nur wenig, in einem anderen Fall nahm sie 15 Minuten nach Beginn der Stickstoffatmung bis zu 50 % zu.

Das Mechanogramm selbst zeigt die von der Ermüdung bekannten Verhältnisse: die Anstiegszeit bleibt unverändert, ja verkürzt sich deutlich ein

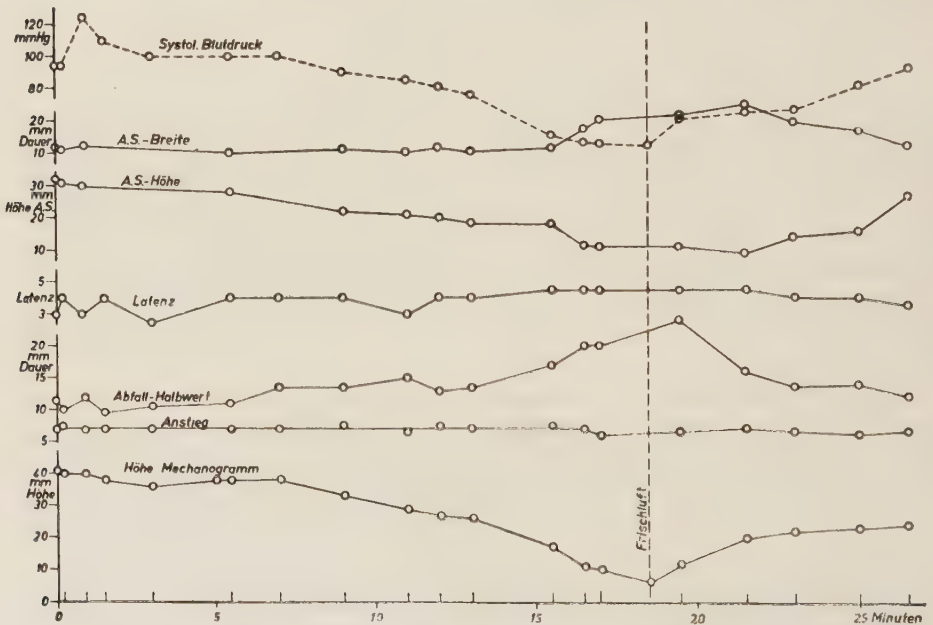


Abb. 2. Mechanogramm und Aktionsstrom bei Beatmung einer Katze mit technischem Stickstoff. Von oben nach unten: Systolischer Blutdruck, Aktionsstromdauer, Aktionsstromhöhe, Latenz des Mechanogramms gegen Aktionsstromanfang, Halbwertszeit des Abfalls des Mechanogramms, Anstiegszeit des Mechanogramms, Höhe des Mechanogramms. Nach 18½ Min. Frischluftbeatmung. Alle Werte in willkürlichen Maßen.

wenig, während die Abfallzeit sich langsam verlängert, und zwar schließlich um beträchtliche Beträge (Zunahme der Halbwertszeit des Abfalls um fast 150 %!). Auch hierbei fällt auf, daß ähnlich wie bei der Verkleinerung des Aktionsstroms die Verlängerung noch nach Frischluftzufuhr weiter anhält, im Gegensatz zur Höhe des Mechanogramms.

Die Verlängerung der Zuckung, die also nach unseren Befunden nur auf Kosten der Erschlaffung geht, steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Bauereisen⁹, welcher die bei Ermüdung beobachtete Erscheinung gleicher Art überhaupt dem Zusammenwirken von Ermüdung und O₂-Mangel zuschreibt. Die Verkürzung des Anstiegs ist deutlich und unbestreitbar, ob-

gleich die Kurven *Bauereisens* dem widersprechen. Es fällt allerdings auf, daß der Gipfel der Zuckungskurve bald zweigipflig wird, und wir natürlich nur den Anstieg zum ersten Gipfel gemessen haben.

Die gleichzeitige Registrierung des Blutdrucks zeigt einen langsam einsetzenden, schließlich starken Höhenkollaps. Auffällig ist, daß die mechanische Leistung des Muskels dem Blutdruck beinahe parallel läuft. Man könnte daher versucht sein, die hier beobachteten Erscheinungen insgesamt weniger der Anoxämie, als der

Mangeldurchblutung zuzuschreiben. Die ein-

schlägigen Fragen sind für die Muskelarbeit von *Grohse-Brockhoff*, *Rein* und *Schoedel*¹⁰ ausführlich dargestellt, sodaß sich eine Besprechung hier erübrigt. Aus den zitierten Arbeiten ergibt sich jedoch, daß die Mehrdurchblutung des arbeitenden Muskels gerade im O₂-Mangel sehr stark ist, und daß man aus diesem Grunde eine Erstickungswirkung des Blutdruckabfalls nicht wird annehmen müssen. Worauf es uns hier ankommt, ist im übrigen nicht so sehr die Frage der Muskelleistung, sondern ihr Zusammenhang mit den elektrischen Vorgängen.

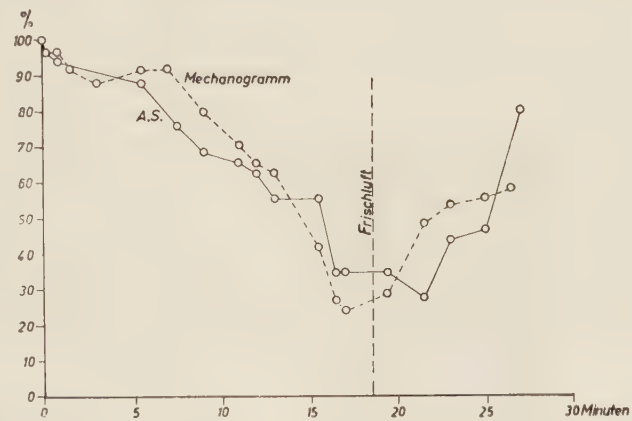


Abb. 3. Prozentuale Änderung von Höhe des Aktionsstroms (ausgezogen) und des Mechanogramms (gestrichelt) im Versuch der Abb. 4.

Besprechung der Ergebnisse

In erster Linie auffällig ist das nicht parallele Absinken und Wiederanstiegen von Aktionsstrom und Mechanogramm während und nach Anoxämie. Da das Mechanogramm langsamer abfällt als der Aktionsstrom, kann nicht die Verminderung der Zahl tätiger Fasern Ursache der Aktionsstromabnahme sein; diese muß vielmehr echt, d. h. durch Abnahme der elektrischen Spannung der Einzelfaser, bedingt sein, die besonders kraß in der frühen Erholung in Abb. 3 hervortritt*. Wann eine echte Blockierung der Endplatte bei späteren Stadien der Anoxämie hinzutritt, läßt sich nicht sicher entscheiden. Daß sie schließlich eintritt, steht ohne Frage fest; auch das Bild des Aktionsstroms (Abb. 4) zeigt, daß der Endplattenstrom als Absatz im aufsteigenden Teil des Aktionsstroms erkennbar, im Lauf vertiefter Anoxämie stärker hervortritt und schließlich (Abb. 4c) den Beginn des Aktionsstroms ganz übernimmt. Nach bisherigen Erfahrungen geht aber das Hervortreten des Endplattenstroms immer mit dem Unterschwelligwerden zahlreicher Endplatten, also mit partieller Blockierung, einher.

* Eine solche Abnahme der Aktionsstromgröße ohne Verminderung des Mechanogramms wurde auch durch Kalium bewirkt (*Grumbach* u. *Wilber*¹¹).

Die Verbreiterung des Aktionsstroms ist nur durch Verlangsamung der Erregungswelle im Muskel zu erklären und bedingt daher eine stärkere Desynchronisation der Erregung der den Muskel zusammensetzenden Fasern. Allein hierdurch müßte der Aktionsstrom kleiner erscheinen, selbst wenn die Elektrizitätsproduktion der Einzelfaser unverändert wäre. Da im

Stadium tiefster Anoxämie das Mechanogramm aber prozentual stärker absinkt als der Aktionsstrom (Abb. 3), ist das Mißverhältnis besonders kraß, da der Aktionsstrom eben zu sehr verkleinert scheint. In tiefster Anoxämie sinkt also die mechanische Leistung stärker als die elektrische.

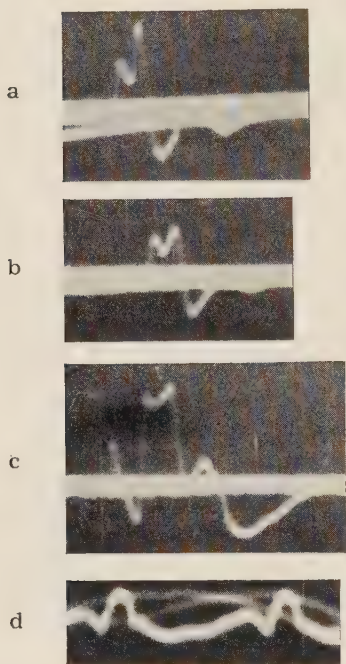


Abb. 4. Drei verschiedene Aktionsströme des gleichen Muskels. a: normal. b: nach 12 Minuten Stickstoffatmung. c: nach 18½ Minuten Stickstoffatmung und 3 Minuten nach Frischluft. Minimaler Aktionsstrom. d: Zeit in $\frac{1}{50}$ Sec. Empfindlichkeit für Bild c 4mal größer als für Bild a und b.

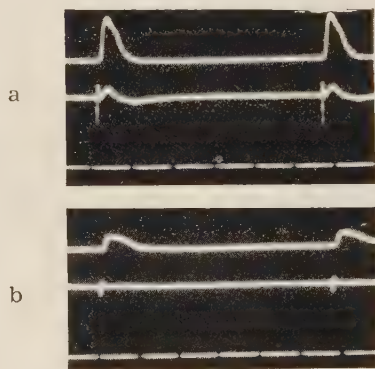


Abb. 5. Originale von Mechanogramm (oben) und Aktionsstrom (mitte), mit mittlerer Zeitgeschwindigkeit registriert, aus Abb. 4. Beachte Latenz, Dauer des Mechanogramms und relative Höhe des Aktionsstroms. a: vor, b: 16½ Minuten nach Stickstoffatmung. Zeit unten in $\frac{1}{5}$ Sec.

Praktisch bedeutsam ist die Tatsache, daß zwischen Anoxämie und Erstikung bezüglich der elektrischen Erscheinungen kein erheblicher Unterschied zu bestehen scheint, wenn unsere Ergebnisse mit denen von Göpfert und Schaefer (l. c.) verglichen werden. Auch hier fällt auf, daß die Rolle der Peripherie beim Zustandekommen eines Höhenkollapses nur sehr gering sein kann, da der Muskel noch unter Umständen arbeitet, bei denen der intakte Organismus seine spontane Tätigkeit längst eingestellt hat. Der Organismus ist also imstande, die Wirkungen der Anoxämie lange Zeit zu kompensieren; auch ist die Erholung rasch und relativ vollständig.

Zusammenfassung

An Meerschweinchen und Katzen wird der Einfluß der Anoxämie auf Aktionsstrom und Mechanogramm des Gastrocnemius untersucht. Der Aktionsstrom sinkt immer eher ab als das Mechanogramm, was als echte Potentialverminderung der Einzelfaser zu deuten ist. Das Mechanogramm sinkt jedoch prozentual schließlich auf tiefere Werte: Schädigung kontraktile Substanz. Der Anstieg des Mechanogramms bleibt unverändert. Der Abfall ist verlängert. Die mechanische Latenz ist vergrößert (bis 50 %). Insgesamt sind die Befunde ähnlich wie bei der Erstickung.

Der Aktionsstrom erscheint stark verbreitert, der Endplattenstrom tritt deutlicher hervor; es kommt zu Blockierung zahlreicher Endplatten. Alle Erscheinungen sind gut reversibel und treten sehr langsam ein. Beim Höhenkollaps des Menschen spielen periphere Wirkungen der Anoxämie keine große Rolle.

Literatur

1 Grohse-Brockhoff, Rein u. Schoedel, Pflüg. Arch. **245**, 593 (1942) — 2 Göpfert u. Schaefer, Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 119 (1941) — 3 Schaefer, Luftfahrtmed. **6**, 314 (1942) — 4 Schaefer, Elektrophysiologie, Wien 1940, I. Bd., 402 — 5 Lit. bei Schaefer, Elektrophysiologie, Wien 1940, I. Bd., 484 — 6 Rein, Pflüg. Arch. **243**, 329 (1940) — 7 Kramer, Z. Biol. **96**, 61 (1935) — 8 Schaefer, Pflüg. Arch. **244**, 475 (1941) — 9 Bauereisen, Z. Biol. **101**, 451 (1943) — 10 Grohse-Brockhoff, Rein u. Schoedel, Pflüg. Arch. **245**, 584 und 593 (1942) — 11 Grumbach u. Wilber, Amer. J. Physiol. **130**, 433 (1940)

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität München

Über Fruchtinjektionen

I. Mitteilung

Von Helmut Niemer und Walther Zimmermann

Mit 2 Tabellen

Eingegangen am 31. 1. 1950

Es gibt eine große Zahl von Untersuchungen, die die Beeinflussung von Keimung, Wachstum und Reifung bei Pflanzen durch autotrophe und heterotrophe Substanzen zum Gegenstand haben. Im allgemeinen werden von den betreffenden Autoren bestimmte Stoffe dem Nährboden zugesetzt und ihre Wirkung studiert. So ist z. B. durch Huminsäuren (*Blagowestschenski*¹) ein wachstumssteigernder Effekt erzielt worden. Ferner haben *Schoeller* und *Goebel*⁴ den Einfluß von oestrogenen Stoffen untersucht, unter anderem ist von *Georgieff*² und *Liebe*³ das Follikelhormon für Pflanzenversuche verwendet worden. Auch Aminosäuren verursachen eine Steigerung von Assimilation und Atmung.

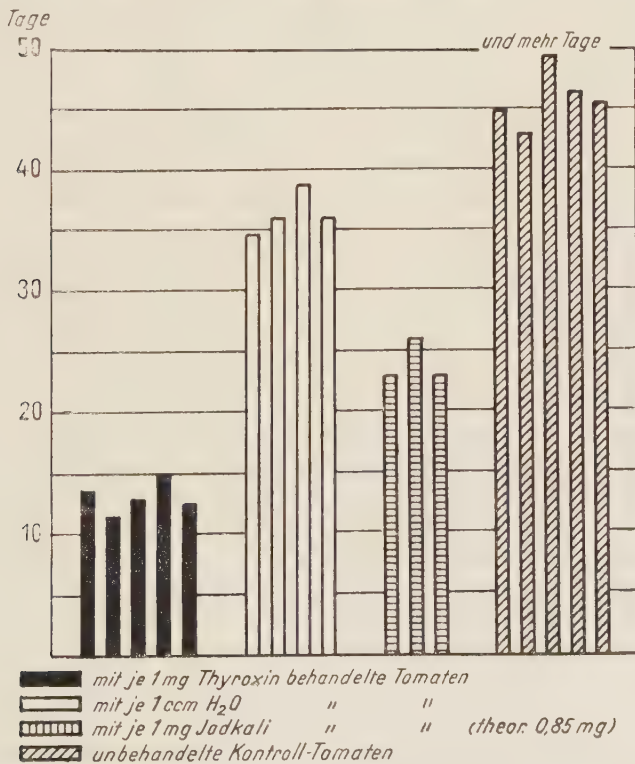
Es ergibt sich also ein außerordentlich buntes Bild der verschiedenartigsten Einflüsse auf die Entwicklung von Pflanzen und Samen. Aus all diesen Versuchen, deren Bedeutung im einzelnen nicht in Frage zu stellen ist, geht jedoch in keiner Weise hervor, wie die betreffenden Stoffe in der Pflanze wirken, denn sie werden, da sie meist heterotroph sind, bald nach ihrer Aufnahme durch die Wurzeln größtenteils abgebaut, umgebaut und jedenfalls als Material zur Synthese arteigener Substanzen verwendet. Anders ist dies bei den bekannten Versuchen von *Went*⁵, die durch Auftragen von Auxinen auf dekapitierte Haferkeimlinge sowohl ein Steckungswachstum als auch eine Anregung mitotischer Zellteilungen erzielt haben. Die Auxine sind, da sie ja im Sproß vorhanden sind, als autotroph zu bezeichnen. Aber auch in diesem Fall weiß man nicht sicher, ob die in der Keimspitze entstandenen Wirkstoffe bei ihrer Wanderung von Spitze zur Basis des Keimlings unmittelbar wirken oder erst in besonderer Weise aktiviert werden müssen.

Jedenfalls scheint es, um den Einfluß bestimmter Stoffe zu prüfen, von Vorteil zu sein, diese ohne Umwege an den Ort der erwarteten Wirkung heranzubringen. Jedoch ist dies oft nicht möglich, ohne daß eine Schädigung des pflanzlichen Organismus die Folge ist. So haben wir versucht, durch Injek-

tionen von Natriumsalzen der organischen Säuren Malonsäure, Äpfelsäure und Citronensäure einen Effekt zu erzielen. Diese Versuche scheiterten. Es läßt sich nicht vermeiden, daß durch Phenoloxydase eine Verfärbung der Injektionsstelle auftritt (*Spitzer*⁶⁾). Das Gewebe wird schwammig und nach einigen Tagen haben Fäulnisprozesse die ganze Frucht ergriffen. Es läßt sich also aus unter diesen Umständen beobachteten Veränderungen an den Inhaltsstoffen dieser Früchte nicht entscheiden, ob dabei die natürlichen Fermentsysteme beteiligt sind, oder, was wahrscheinlicher ist, es sich um bakterielle Zersetzungen handelt. Anders bei Tomaten als Versuchsmaterial. Hier sind auch nach längerer Versuchsdauer keine Fäulnisvorgänge eingetreten. Wir haben injizierte und unbehandelte Tomaten bakteriologisch untersuchen lassen. Hierbei wurde gefunden, daß zwar hin und wieder eine geringe Menge von Bakterien vorkommt und zwar in behandelten und unbehandelten Früchten. Diese können aber kaum die Ursache der hier zu besprechenden Ergebnisse sein.

Tabelle 1

Beeinflussung der Reifungsdauer grüner Tomaten.



Die Injektionen wurden so vorgenommen, daß mit einer sterilen Recordspritze und Nadel Nr. 12 in Richtung der Fruchtachse eingestochen wurde. Nun wird injiziert, wobei während der Injektion die Spritze um 1—2 cm zurückgezogen wird. Der Turgor der grünen Frucht ist so groß, daß die Injek-

tionsflüssigkeit, die immer ca. 1 ccm betrug, ohne großen Stempeldruck in kurzer Zeit angebracht werden kann. Man sieht sogar häufig, wie ein letzter Tropfen an der Injektionsstelle in einigen Sekunden von der Frucht aufgesaugt wird.

Am 26. 7. 49 hatten wir an verschiedenen Tomatenpflanzen unserer kleinen Plantage genügend zur Injektion geeignete grüne Früchte, die einen Durchmesser zwischen 3—5 cm hatten. Wir haben 5 Tomaten mit je 1 mg Thyroxin, 4 Tomaten mit je 1 ccm Wasser und 3 Tomaten mit 1 mg KJ injiziert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Tabelle 2

| Einfluß auf das Wachstum | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------|--------------------------------------|------|------|------|------|------|--------------|
| | Substrat | Größe der Tomaten in cm ³ | | | | | | Zunahme in % |
| A | Thyroxin | 18,5 | 18,5 | 33,5 | 25,5 | 19,5 | | 16,4 % |
| E | | 22,5 | 22,5 | 38,0 | 29,0 | 21,5 | | |
| A | Jodkali | 13,0 | 38,0 | 37,0 | | | | 20,3 % |
| E | | 13,0 | 55,5 | 42,5 | | | | |
| A | ohne Injektion | 13,0 | 22,5 | 17,0 | 18,5 | 37,0 | | 167,0 % |
| E | | 26,0 | 97,0 | 50,0 | 56,0 | 50,0 | | |
| A | Wasser | 25,2 | 32,0 | 18,0 | 17,0 | 28,2 | 16,0 | 159,7 % |
| E | | 50,6 | 89,5 | 40,1 | 56,2 | 95,0 | 34,0 | |

A = Anfangsmessung E = Messung nach der Reife

Man sieht, daß die Reifezeit der Tomaten durch Thyroxin eine wesentliche Beschleunigung erfährt, während die normaler und mit Wasser injizierter Tomaten erheblich länger ist. Die Reifung wird aber auch durch KJ beschleunigt. Allerdings ist hier zu erwähnen, daß die so behandelten Tomaten sehr früh welk werden, d. h. an Turgor verlieren und vorzeitig abfallen. Offenbar wirkt KJ, das auf diese Weise appliziert wird, toxisch für die normalen Vorgänge in der Frucht. Im Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen von Stoklasa⁷, der bei Kartoffeln, die auf mit KJ gedüngten Böden ausgezeichnet gedeihen, eine Steigerung des Stoffwechsels feststellte. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß ionisiertes, von den Wurzeln aufgenommenes Jod sehr bald zu jodhaltigem Eiweiß (Thyreoglobulin?) aufgebaut wird. In diesem Sinne spricht auch eine Beobachtung von Reinecke und Turner⁸, die sogar in vitro durch Einwirkung von Jod in schwach alkalischer Lösung bei 37° auf Kasein eine Bildung von Thyroxin beobachten konnten.

Gleichzeitig haben wir die Größe injizierter und unbehandelter Tomaten gemessen (Volumenmessung durch Wasserverdrängung). Bei eingetretener Reife wurden in gleicher Weise wiederum Größenmessungen vorgenommen. Es wurden für diese Feststellungen die gleichen Tomaten verwendet, wie bei der Bestimmung der Reifezeit. Als Reife wurde von uns eine gerade eingetretene völlige Rotfärbung der Früchte bezeichnet. Man kann diese ungefähr innerhalb 12—24 Stunden feststellen. Die Ergebnisse der Größenmessungen zeigt Tabelle 2.

Man erkennt deutlich die große Wachstumshemmung von mit Thyroxin behandelten Tomaten im Vergleich mit Wasser injizierten und unbehandelten Tomaten. KJ-Tomaten zeigen sehr wechselnde Ergebnisse, die aus den oben genannten Gründen nicht zu verwerten sind.

Ob die hier besprochenen Wirkungen von Thyroxin in Parallele zu setzen sind mit den Effekten, die man im tierischen Organismus beobachtet, ist zwar nach unseren bisherigen Erfahrungen anzunehmen, soll aber erst in späteren Untersuchungen geklärt werden, ebenso die Frage, ob es noch andere Stoffe gibt, mit denen man die gleichen Wirkungen erzielen kann.

Über den Stoffwechsel von Tomaten, den wir durch die fortschreitende Jahreszeit gezwungen, an abgenommenen Tomaten vornehmen mußten, werden wir in Kürze berichten.

Literatur

- 1 *Blagowestschenski* u. *Prosorowskaja*, B. Z. **274**, 341 (1934) — 2 *Georgieff*, B. Z. **295**, 120 (1935) — 3 *Liebe*, B. Z. **289**, 198 (1937) — 4 *Schoeller* u. *Goebel*, B. Z. **278**, 298 (1935) — 5 *Went F.*, Wuchsstoff und Wachstum, Proefschrift, Utrecht (1927) — 6 *Spitzer K.*, B. Z. **231**, 309 (1931) — 7 *Stoklasa J.*, B. Z. **176**, 38 (1926) — 8 *Reinecke E.* u. *Cl. Turner*, J. of Biol. Chem. **149**, 555 (1943), **161**, 613 (1945)

Aus dem Laboratorium des Chirurgisch-Klinischen Instituts der Universität
München

Über die Entgiftung von Natriumazid durch tierisches Gewebe

Von E. Werle und R. Berbig

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 17. 1. 1950

Stickstoffwasserstoffsäure, HN_3 , ist ausgezeichnet durch eine hohe pharmakologische Aktivität^{1, 2}. Die i. v. Injektion einiger Gamma Natriumazid bewirkt bei Hunden und Katzen eine steil abfallende mehr oder weniger rasch vorübergehende Blutdrucksenkung. Dabei ist Natriumazid 2—3 mal so wirksam wie die gleiche Gewichtsmenge Histamindichlorhydrat³. Die Größe der Senkung ist abhängig vom Anfangsniveau des Blutdrucks, dem gebrauchten Anaesthetikum und der Azid-Dosis. Bei mit Äther narkotisierten Katzen verursachen schon 0,5—1,0 γ HN_3 pro kg eine Blutdrucksenkung von 60 mm Hg². Nach *Graham*² beruht diese Blutdrucksenkung auf einer direkten Beeinflussung der glatten Muskulatur der Blutgefäße. Die durch große Azid-Dosen verursachte initiale Blutdrucksteigerung ist durch Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren bedingt und unterbleibt z. B. nach doppelseitiger Durchtrennung des Nervus splanchnicus.

Von besonderem Interesse ist die Wirkung des Natriumazids auf das Herz. Es wirkt positiv inotrop und verursacht eine starke Erweiterung der Coronargefäße. Äquimolare Mengen Natriumnitrit waren bei der Katze zwar weniger stark, doch länger anhaltend wirksam als Natriumazid⁴.

Außer in pharmakologischer beansprucht Natriumazid auch in enzymologischer Hinsicht besonderes Interesse: Natriumazid ist nämlich nach *Dixon* und *Keilin*⁵ ähnlich wie Blausäure ein stark wirksamer Hemmkörper für Oxydasen. Nach *Werle* und *Mennicken*³ wird die Monaminoxidase der Leber durch Natriumazid nicht gehemmt. Die Aktivität des Ferments wurde anhand eines pharmakologisch aktiven Substrats, nämlich des Tyramins, in der Weise gemessen, daß man am Blutdruck des narkotisierten Hundes die Abnahme des vorgelegten Tyramins verfolgte. Bei den Hemmungsversuchen mit Natriumazid fiel zunächst dessen mächtige blutdrucksenkende Wirkung auf und weiterhin der Umstand, daß Natriumazid in Berührung mit Leber-

extrakt seine blutdrucksenkende Wirkung verliert³. Wir haben nun diesen Befund näher untersucht und folgendes festgestellt: Leber von Meerschweinchen und Rindern entgiften Natriumazid in einer temperaturabhängigen Zeitreaktion. Bei 3stündigem Schütteln unter Sauerstoff werden durch 4 ccm Meerschweinchen-Leber-Extrakt von 1000 γ vorgelegtem Natriumazid mindestens 750 γ entgiftet. Dabei wird Sauerstoff verbraucht, denn bei seiner sorgfältigen Ausschließung bleibt die pharmakologische Aktivität des Natriumazids vollkommen erhalten (siehe Abb. 1).

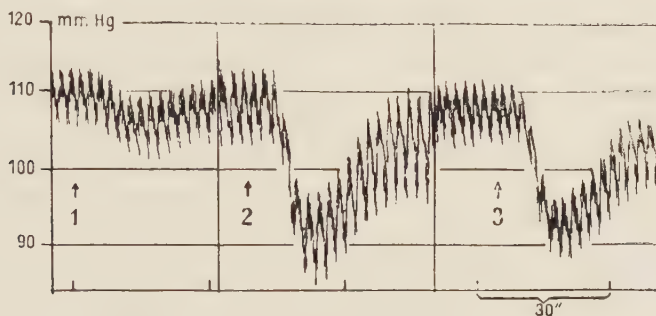


Abb. 1. Hund 17 kg, Morphium-Äthernarkose Carotisdruckmessung am Ludwig'schen Hg Manometer. Bei 1 Injektion von 0,1 ccm des Ansatzes I entsprechend 20, NaN_3 3 Stunden unter O_2 geschüttelt. Bei 2 Injektion von 0,1 ccm des Ansatzes I jedoch unter N_2 geschüttelt. Bei 3 Injektion von 20 γ NaN_3 gelöst in 0,1 ccm Tyrode.

Eine stöchiometrische Beziehung zwischen Sauerstoffverbrauch und Natriumazidentgiftung ist nicht ohne weiteres feststellbar, weil die Leeratmung der Ansätze durch Natriumazid stark gehemmt wird. Die entgiftende Wirkung der Leberextrakte wird durch Blausäure wenig, durch Methylenblau gar nicht gehemmt; durch Erwärmen auf 56° C oder beim Stehen über

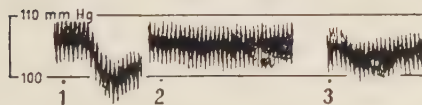


Abb. 2. Hund 7 kg, Morphium-Äthernarkose Carotisdruckmessung am Ludwig'schen Hg Manometer. Bei 1 Injektion von 0,02 ccm des Ansatzes I (Nierenextrakt gekocht) enthaltend 4 γ NaN_3 . Bei 2 Injektion von 0,02 ccm des Ansatzes nicht gekocht, 3 Stunden unter O_2 geschüttelt. Bei 3 Injektionen von 0,02 ccm des Ansatzes II (mit Nierenextrakt) Blausäurekonzentration m/100.

Nacht bei Zimmertemperatur, nimmt sie erheblich ab und wird durch Kochen ganz aufgehoben. Sie ist bei pH 7,5 stärker als bei pH 5,5 und bei pH 4,5 gleich Null; im stärker alkalischen Bereich (pH 9) ist sie eben deutlich schwächer als bei pH 7,5. Extrakte aus Rinderniere entgiften NaN_3 fast ebenso stark wie die aus Leber (Abb. 2). Extrakte aus Dünndarm griffen NaN_3 nicht an.

Bei der Frage nach dem Chemismus der Entgiftung wäre an die Bildung

von NaNO_2 gemäß folgendem Reaktionsschema zu denken: $\text{NaN}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{NaNO}_2 + \text{N}_2$. In den Ansätzen ließ sich jedoch Natriumnitrit nicht nachweisen. Ein Verbrauch von entstandenem Nitrit im Sinne der Gleichung $\text{HN}_3 + \text{HONO} \rightarrow \text{N}_2 + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ erfolgt unter den pH- und Konzentrationsverhältnissen unserer Versuchsansätze nicht. Auch an eine Weiteroxydation des Nitrits

zu Nitrat wäre zu denken, doch findet sie unter unseren Versuchsbedingungen nicht statt. Mit Ferricytochrom C bildet NaN_3 fast momentan eine Komplexverbindung⁶, die aber unter unseren Versuchsbedingungen so gut wie vollkommen dissoziiert sein dürfte. Nach Stern⁷ bildet Blut im Kontakt mit N_3H Methämoglobin und Hämatin, die spektroskopisch nachgewiesen wurden. Dabei wird aber nach unseren Versuchen Natriumazid nicht entgiftet. Das Entgiftungsprodukt des Natriumazids bleibt zunächst noch unbekannt.

Zur Ausführung der Versuche

Gewinnung der Organextrakte: Die frisch gemahlenen Organe wurden mit Seesand und dem doppelten Gewicht an Tyrodelösung 25 Min. lang verrieben und der Extrakt auf der Zentrifuge isoliert. Die folgenden Ansätze wurden unter Sauerstoff bis zu 3 Stunden bei 37° C geschüttelt.

- I. 4 ccm Organextrakt + 0,5 ccm Azidlösung enthaltend 1 mg NaN_3 + 0,5 ccm Tyrodelösung
 - II. Wie I jedoch + 0,5 ccm KCN-Lösung
 - III. Wie I jedoch + 0,5 ccm Methylenblau (Lösung 0,5 0/0ig)
 - IV. Wie I jedoch unter O_2 freiem Stickstoff geschüttelt.
- pH 4,8 und pH 6 wurden mit Acetatpuffer, pH 8 und pH 8,5 mit NaHCO_3 Puffer eingestellt.

Zusammenfassung

Natriumazid wird durch Leber- und Nierenextrakte oxydativ entgiftet, dabei verliert es seine außerordentlich starke blutdrucksenkende Wirkung. Die Geschwindigkeit des Azidabbaues ist temperatur- und pH-abhängig. Unter Stickstoff wird Natriumazid nicht angegriffen. Blausäure hemmt die Entgiftung wenig, Methylenblau garnicht. Durch Erhitzen der Extrakte, durch Erwärmen auf 57° C sowie durch 1—2tägiges Stehen bei Zimmertemperatur geht ihre entgiftende Wirkung verloren.

Gemeinsam mit R. Fried wurde anhand einer neu ausgearbeiteten stufenphotometrischen Bestimmungsmethode für das Azid festgestellt, daß das entgiftende Ferment bei der Dialyse seine Wirkung verliert. Durch Zufügen des Außendialysats oder eines Leber-Kochsaftes zum Innendialysat wird die Aktivität des Fermentes wiederhergestellt. Bei dem Coferment handelt es sich um eine organische Substanz, da sie durch Verglühen zerstört wird.

Literatur

- 1 Berbig R., Med. Inaugural. Dissertation. München 1950 — 2 Graham J. D. P., Brit. J. Pharmac. and Chemotherapy 4, 1 (1949) — 3 Werle E. u. G. Mennicken, Biochem. Z. 296, 99 (1938) — 4 Graham J. D. P., D. S. Robertson u. J. M. Rogan, Amer. J. Hyg. 30, 98 (1938) — 5 Dixon M. u. D. Keilin, Proc. Roy. Soc. London (B) Biol. Sci. 119, 159 (1936) — 6 Horecker B. L. u. J. N. Stannard, Federation Proc. 6, 132 (1947) — 7 Stern R., Klin. Wschr. 6, 305 (1927)

Die mathematische Behandlung der Spiralen von Conchilien

Von Heinrich Ducke

Mit 1 Abbildung und 3 Tabellen

Eingegangen am 23. 2. 50

Unter den asymmetrischen, in verschiedener Art aufgewundenen und ausgezogenen Gehäusen von Conchilien treten vor allem solche Formen hervor, die ebene oder räumliche Spiralen aufweisen, welche sich in geeigneter Weise ausmessen lassen, um festzustellen, welches mathematische Gesetz sie befolgen.

Zunächst wurde an einem größeren Exemplar eines roten, in der Hauptebene geschnittenen und geschliffenen Ammoniten mit $7\frac{1}{2}$ Windungen die Breite der einzelnen Windungen möglichst genau gemessen und deutlich erkannt, daß sie eine geometrische Reihe bilden. Daraus ergibt sich, daß die Kurve eine logarithmische Spirale ist, deren Gleichung in Polarkoordinaten lautet: $r = a \cdot e^{kv}$, wobei e die Basis der natürlichen Logarithmen und a einen beliebigen Radiusvektor bedeutet. Der Winkel v ist die Amplitude und k eine Konstante, die für jedes Exemplar eine charakteristische Größe ist.

Bevor ich auf die Ergebnisse der Messungen eingehe, mögen einige Eigenschaften der logarithmischen Spirale angeführt werden, die für die folgende Untersuchung von Bedeutung sind.

Ordnet man den Amplituden 0, 2, 4 . . . die Radienvektoren r_1, r_2, r_3 . . . zu, so ist

$$r_1 = a \cdot e^0$$

$$r_2 = a \cdot e^{2k\pi}$$

$$r_3 = a \cdot e^{4k\pi} \text{ u. s. w.}$$

Daher ist $\frac{r_2}{r_1} = e^{2k\pi}$, $\frac{r_3}{r_2} = e^{2k\pi}$. . . d. h., die Radienvektoren, die in einer Richtung liegen, bilden eine geometrische Reihe mit dem Quotienten $e^{2k\pi}$.

Für eine beliebige Amplitude ist entsprechend $r'_1 = a \cdot e^{kv}$, $r'_2 = a \cdot e^{k(v+2\pi)}$, $r'_3 = a \cdot e^{k(v+4\pi)}$ u. s. w., daher wieder

$\frac{r'_2}{r'_1} = \frac{r'_3}{r'_2} = e^{2k\pi}$. Diese Eigenschaft gilt somit für alle Richtungen.

Eine besondere Bedeutung kommt dem asymptotischen Punkte zu, der im folgenden kurz als das Zentrum der Spirale bezeichnet werden soll. Da es nur selten so scharf ausgeprägt ist, daß man von ihm aus die Radienvektoren genau messen kann, ist ein Näherungsverfahren mit Hilfe der Breite der einzelnen Windungen notwendig. Definiert man als Breite d einer Windung an einer Stelle den Unterschied zweier Radienvektoren, deren Amplituden sich um 360° unterscheiden, so ist

Tabelle 1

| Nr. der Punkte | Radienvektoren in mm | | Differenz im Sinne Beobachtung Rechnung in $\frac{1}{10}$ mm |
|----------------|----------------------|-----------|--|
| | beobachtet | berechnet | |
| 1 | 55.4 | 55.4 | 0 |
| 2 | 50.2 | 50.3 | — 1 |
| 3 | 44.5 | 45.6 | — 11 |
| 4 | 42.0 | 41.4 | + 6 |
| 5 | 38.8 | 37.5 | + 13 |
| 6 | 34.9 | 34.0 | + 9 |
| 7 | 31.3 | 30.9 | + 4 |
| 8 | 28.3 | 28.0 | + 3 |
| 9 | 26.0 | 25.4 | + 6 |
| 10 | 23.6 | 23.1 | + 5 |
| 11 | 20.9 | 20.9 | 0 |
| 12 | 19.0 | 19.0 | 0 |
| 13 | 17.4 | 17.2 | + 2 |
| 14 | 16.0 | 15.6 | + 4 |
| 15 | 14.3 | 14.2 | + 1 |
| 16 | 12.5 | 12.9 | — 4 |
| 17 | 11.5 | 11.7 | — 2 |
| 18 | 10.3 | 10.6 | — 3 |
| 19 | 9.1 | 9.6 | — 5 |
| 20 | 8.5 | 8.7 | — 2 |
| 21 | 7.9 | 7.9 | 0 |
| 22 | 7.1 | 7.2 | — 1 |
| 23 | — | 6.5 | |
| 24 | 6.3 | 5.9 | + 4 |
| 25 | 5.1 | 5.4 | — 3 |
| 26 | 4.6 | 4.9 | — 3 |
| 27 | 4.1 | 4.4 | — 3 |
| 28 | 3.8 | 4.0 | — 2 |
| 29 | 3.4 | 3.6 | — 2 |
| 30 | 3.0 | 3.3 | — 3 |

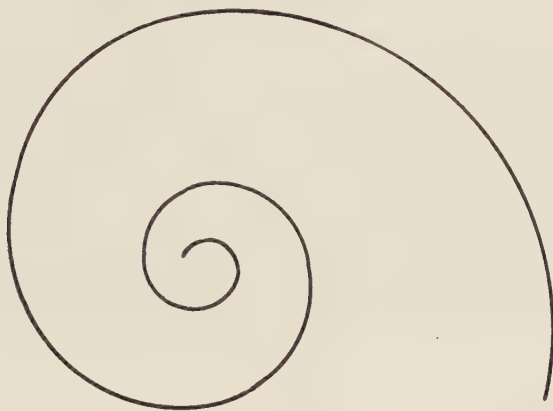
$$a = 65.4 \text{ mm} \quad k = 0.062$$

$$d_1 = r_1 - r_2 = a \cdot (1 - e^{2k\pi})$$

$$d_2 = r_2 - r_3 = a \cdot e^{2k\pi} (1 - e^{2k\pi}) \dots$$

d. h., die Breiten der aufeinander folgenden Windungen längs einem Strahle bilden neuerdings eine geometrische Reihe, deren Quotient wieder wie bei

den Radienvektoren $e^{2k\pi}$ ist. Freilich ist es nur möglich, die Breite einer Windung genau zu messen, wenn das Zentrum deutlich ausgeprägt ist. Doch genügt für die erste näherungsweise Bestimmung der Breite die annähernde



Kenntnis des Zentrums. Hat man daraus die angenäherte Konstante k berechnet, so läßt sich jetzt die genauere Lage des Zentrums berechnen. Dazu dienen die Gleichungen $x + y = D$, wobei D den Durchmesser der letzten

Tabelle 2

| Nr. der Punkte | Radienvektoren in mm | | Differenz im Sinne Beobachtung Rechnung in $\frac{1}{10}$ mm |
|----------------|----------------------|------------|--|
| | berechnet | beobachtet | |
| 1 | 24.5 | 24.4 | + 1 |
| 2 | 18.5 | 18.2 | + 3 |
| 3 | 13.5 | 13.6 | — 1 |
| 4 | 9.8 | 10.2 | — 4 |
| 5 | 7.5 | 7.6 | — 1 |
| 6 | 5.7 | 5.7 | 0 |
| 7 | 4.3 | 4.3 | 0 |
| 8 | 3.1 | 3.2 | — 1 |
| 9 | 2.5 | 2.4 | + 1 |
| 10 | 2.0 | 1.8 | + 2 |
| 11 | 1.5 | 1.3 | + 2 |

$$a = 5.7 \text{ mm} \quad k = 0.185$$

oder auch einer beliebigen Halbwindung und x und y die beiden zugehörigen Radienvektoren bedeuten, deren Amplituden sich also um 180 Grad unterscheiden, und ferner die Gleichungen $x = a \cdot e^{kv}$ und $y = a \cdot e^{k(v + \pi)}$ aus denen die Proportion $x : y = 1 : e^{k\pi}$ folgt. Ebenso wird der auf dem behandelten senkrecht stehende Durchmesser benützt. Nun werden die Radienvektoren neu vermessen bzw. verbessert. Damit läßt sich ein genauerer Wert der Konstanten berechnen. Die notwendigen Verbesserungen sind immer sehr geringfügig.

Wie genau das logarithmische Gesetz von den Spiralen, die gemessen worden sind, befolgt wird, möge an dem oben erwähnten roten Ammoniten gezeigt werden, an dem 29 Punkte ausgemessen werden konnten. Die Amplituden der aufeinander folgenden Punkte unterscheiden sich immer um 90 Grad. (s. Tab. 1)

Als weiteres Beispiel möge ein großer rezenter Gastropodendeckel angeführt werden. Die Spirale wurde auf eine mittlere Ebene projiziert bzw. fotografiert und fügt sich ausgezeichnet dem logarithmischen Gesetze. Die beigegebene Figur stellt die Spirale in doppelter Vergrößerung dar.

Der verhältnismäßig hohe Wert der Konstanten bedeutet, daß die Breite der Windungen rasch zunimmt. (s. Tab. 2)

Weiterhin wurden auch verschiedene Gehäuse von Landschnecken wie *Paraspira leukostoma*, *Bathyomphalus cont.*, *Planorbis planorbis* u. a. untersucht, deren Windungen nahezu in einer Ebene liegen. Als Beispiel möge noch ein Exemplar von *Paraspira leukostoma* angeführt werden:

Tabelle 3

| Nr. der Punkte | Radienvektoren in mm | | Differenz im Sinne Beobachtung Rechnung in $1/10$ mm |
|----------------|----------------------|-----------|--|
| | beobachtet | berechnet | |
| 1 | 1.82 | 1.82 | 0 |
| 2 | 1.57 | 1.46 | + 1.1 |
| 3 | 1.20 | 1.17 | + 0.3 |
| 4 | 1.06 | 0.94 | + 1.2 |
| 5 | 0.70 | 0.75 | — 0.5 |
| 6 | 0.61 | 0.60 | + 0.1 |
| 7 | 0.36 | 0.49 | — 1.3 |
| 8 | 0.32 | 0.34 | — 0.2 |

$$a = 1.815 \text{ mm} \quad k = 0.07$$

Die Ausmessung geschah an der photographischen Vergrößerung 1 : 10. Es war z. B. r_3 in der Vergrößerung 12.0 mm, im Original also 1.20 mm. Die Abweichungen in $1/10$ mm beziehen sich somit auf das Original.

Auch in die Länge gezogene Gehäuse sind noch der mathematischen Behandlung zugänglich, besonders in solchen Fällen, in denen die einhüllende Fläche des Gehäuses ein Kegelmantel ist wie bei *Scalaria* u. a.

Man erhält nämlich aus einem Punkte der Spirale einen anderen, wenn man den Radiusvektor um den Winkel v dreht und das e^{kv} fache nimmt. Diese Transformation läßt sich auch auf den Raum ausdehnen, wodurch die Gleichungen entstehen:

$$x' = e^{kv} \cdot (x \cdot \cos v - y \cdot \sin v)$$

$$y' = e^{kv} \cdot (x \cdot \sin v + y \cdot \cos v)$$

$$z' = e^{kv} \cdot z$$

Durch diese Transformation, die man Spiraltransformation nennt, wird jedem Punkte des Raumes x, y, z ein Punkt x', y', z' zugewiesen. Zunächst sieht man, daß jeder Punkt der $x y$ -Ebene ($z = 0$) eine logarithmische Spirale beschreibt. Die Bahnkurven liegen auf Drehkegeln, die ihre Spitze im Ursprunge und die z -Achse zur Drehungsachse haben. Die Bahnkurven sind konische Spiralen. Die logarithmische Spirale der $x y$ -Ebene ist ein ausgearteter Fall davon. Jede konische Spirale projiziert sich in der $x y$ -Ebene als logarithmische Spirale. Nimmt man eine beliebige Raumkurve T und unterwirft sie einer Spiraltransformation, so beschreibt jeder Punkt der Raumkurve eine konische Spirale, T selbst eine Fläche, welche als Spiralfäche bezeichnet wird. Ihre Gleichung erhält man, wenn man x, y, z als Funktionen eines Parameters u auffaßt. x', y', z' sind dann Funktionen der Parameter u und v . Auf diese Weise ist es verständlich, daß photographische Bilder von Gehäusen immer wieder auf logarithmische Spiralen führen. Die Ausmessung von Gehäusen von *Scalaria* u. a. bestätigen das Vorhandensein von konischen Spiralen.

Wenn alle die ausgemessenen Formen das logarithmische Gesetz befolgen, kann man sagen, daß das Tier proportional seiner erreichten Größe weiterwächst. Der Wert der Konstanten k bedingt die Zunahme der Breite der Windungen. Bei der Durchrechnung zahlreicher Spiralen verschiedener Art erhält man den Eindruck, daß die Größe der Konstanten k vielleicht auf die Verwandtschaft der Arten schließen läßt.

Aus dem Physiologischen Institut Tübingen

Thermoelastische Analyse des gelben Anteils des Schließmuskels der Teichmuschel*

Von Gerhard Ulbrecht

Mit 6 Abbildungen und 4 Tabellen

Eingegangen am 18. 3. 50

I.

Die Analyse des thermokinetischen und potentiellen Anteils an der Muskel-elastizität (*K. H. Meyer* und *Picken*¹, *Wöhlisch und Grüning*², *W. Josenhans*³) sollte nach dem Wunsch der Autoren zu Aussagen über die elastischen Kräfte und die Feinstruktur der kontraktile Substanz führen. Aufgrund neuerer Ergebnisse (*A. V. Hill*⁴, *Ramsey*⁶, dagegen *St. Györgyi*⁵) ist es zweifelhaft, wie weit die Elastizität des Skelettmuskels durch die kontraktile Substanz selbst oder parallel geschaltete Strukturen — z. B. das Sarkolemm — bestimmt ist.

Infolgedessen wurde eine thermodynamische Analyse der Elastizität an einem Objekt vorgenommen, das ganz anders gebaut ist, aber ähnlich reagiert, wie der Skelettmuskel, nämlich am gelben Teil des hinteren Schließmuskels (*Adductor posterior*) von *Anodonta celensis*. Die Zuckung dieses gelben Muskelteils auf elektrischen Einzelreiz dauert nur Bruchteile von Sekunden (vergl. auch *Buddenbrock*⁷).

Auf der anderen Seite handelt es sich um einen glatten Muskel, dessen Doppelbrechung längst der ganzen Fibrillen überall gleich ist und dessen Muskelzellen kein Sarkolemm in der Art des Skelettmuskels besitzen. Die Zellen des gelben Teils sind sehr langgestreckt (*Th. W. Engelmann*⁸). Der Muskel hat bei großen Muscheln eine Länge von 20 bis 25 mm bei geschlossenen Schalen. Der Querschnitt beträgt etwa 60 bis 70 mm². Infolge der Wölbung der Schale sind die verschiedenen Muskelfasern verschieden lang. Gleichmäßige Spannung läßt sich durch geeignete Konstruktion des Dilatometers dennoch erzielen (vergleiche Abschnitt „Versuchstechnik“).

Die histologische Untersuchung mit Eisenhämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und Azan zeigt ein sehr spärliches Perimysium. Ganglienzellen wurden nicht gefunden.

Trotzdem kann *O. Riesser*'s⁹ Angabe bestätigt werden, daß der isolierte Muskel oder sogar das isolierte Muskelbündel spontane Tonusänderungen und sogar Rhythmenbildungen zeigen (siehe unten), wie es dem Begriff seines „peripheren Reflexzentrums“ entspricht. Wie weit es sich dabei um Axomreflexe handelt und wie weit die Tonusänderung rein muskulären Ursprungs ist, muß offen bleiben. Denn Nervenfasereinfärbungen wurden nicht angewendet.

* Herrn Edgar Wöhlisch, dem Entdecker der thermokinetischen Elastizität, zum 60. Geburtstag gewidmet.

II.

Die thermodynamische Analyse der Elastizität beruht auf der Messung von rein elastischen Spannungsänderungen, die ausschließlich durch Änderung der Temperatur bedingt sind. Die Messungen setzen also eine vollständige oder fast vollständige elastische Gleichgewichtslage voraus. Es ist eine offene Frage, ob es eine solche elastische Gleichgewichtslage beim glatten Muskel überhaupt gibt (O. Riesser ¹⁰).

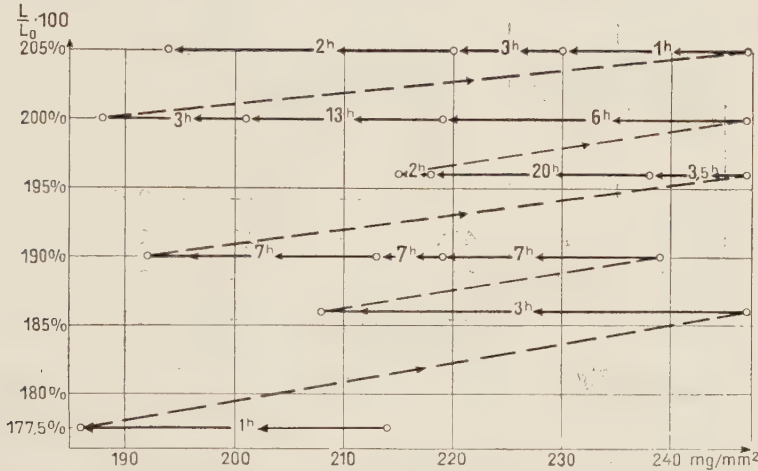


Abb. 1. Spannungslängendiagramm. Die in der Kurve eingetragenen Zahlen geben die Zeit in Stunden zwischen den Ablesemarken (o) an. Die Zeit der Längenänderungen (gestrichelte Linien) betrug wenige Sekunden. Muskelquerschnitt = 53 mm²; Ordinate: $\frac{L}{L_0} \cdot 100$; L = Länge im Versuch; L₀ = Ausgangslänge in maximaler Kontraktion (= $\frac{1}{8}$ der Länge bei geschlossenen Schalen). Abszisse: Spannung in mg/mm².

Tatsächlich erweist es sich als unmöglich, ein Spannungslängendiagramm selbst in 100 Stunden zu gewinnen (Abb. 1). Wird ein nach der Präparation maximal kontrahiertes Muskelbündel gedehnt, so fällt die Spannung von dem anfänglich hohen Wert steil ab, steigt bei dem nächsten Dehnungsschritt wieder auf sehr hohe Werte und fällt von neuem und wiederholt dieses Spiel etwa 100 Stunden lang, ohne daß ein Ende abzusehen ist. Berücksichtigt man aber, daß schließlich in 100 Stunden der Muskel noch nicht einmal auf die Länge gedehnt war, die er bei festgeschlossenen Schalen besitzt, so liegt es nahe, die Erklärung in einem allmählichen Verschwinden des außerordentlich hohen Anfangstonus zu sehen. Ein Schneeflugeffekt (Jordan ¹¹) ist zur Erklärung mindestens dieser Befunde nicht notwendig.

Verwendet man Muskel mit geringer Neigung zu „spontanen Tonusänderungen“ (siehe unten) und wartet bei einer bestimmten Dehnung sehr lange, so zeigt sich, daß der Spannungsverlust im Laufe der Zeit immer kleiner wird, ohne daß die Spannung auf Null absinkt (Tab. 1). Bei starker Dehnung können Restspannungen bis zu 13 000 mg/mm² erhalten bleiben (vergleiche Tab. 2 Spalte 2). Es bleibt also durchaus offen, ob nach Abklingen der elastischen Nachwirkungen zu einem bestimmten Dehnungsgrad nicht doch eine eindeutige Spannung gehört. Sicher ist nur, daß die Einstellung

dieser Spannung während der Überlebensdauer des Muskels nur einmal und auch dann nur annähernd abgewartet werden kann. Denn eine einzige Einstellung dauert schon 3 Tage. Mit Sicherheit läßt sich also nur sagen, daß die Konstruktion eines Spannungslängendiagramms innerhalb der verfügbaren Zeit unmöglich ist.

Tabelle 1
Spannungsänderung in der Versuchsvorperiode

| Muskel- präparat | Deh- nungs- grad in ‰ | Spannungsverlust pro Minute | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------|------|------|
| | | $\frac{\Delta K}{K} \cdot 10^{-5}$ | | | |
| | | 12 h | 8 h | 4 h | 1 h |
| vor Versuchsbeginn | | | | | |
| I | 20 | 3,34 | — | — | 0,91 |
| II | 40 | 4,52 | — | 2,12 | 1,64 |
| III | 30 | 1,61 | — | — | 0,37 |
| IV | 40 | — | 16,24 | — | 2,43 |

Eine verhältnismäßig konstante Spannung wird auch in 2 bis 3 Tagen nur erreicht, wenn der Muskel keine „spontanen Tonusänderungen“ zeigt. Das tut er dann nicht oder

wenig, wenn die Muschel vor dem Versuch wochenlang kalt und dunkel im Keller gehalten ist (Wintermuschel). Dagegen ändert der Muskel seinen Tonus stark und regelmäßig, wenn die Muschel vorher unter Sommerbedingungen

im hellen und warmen Wasser gelebt hat (Sommermuscheln).

Die Tonusänderungen steigern sich dann häufig bis zu rhythmischen Kontraktionen mit einer Frequenz von 1—1,5 pro Minute (vergleiche Abb. 2). Diese

Eigentätigkeit des

Muskels läßt sich auch durch Präparation in 3%iger Urethannarkose unter Zerstörung des Ganglion viscerales und Abtragung der äußeren Muskelschichten nicht vermeiden (Abb. 2).

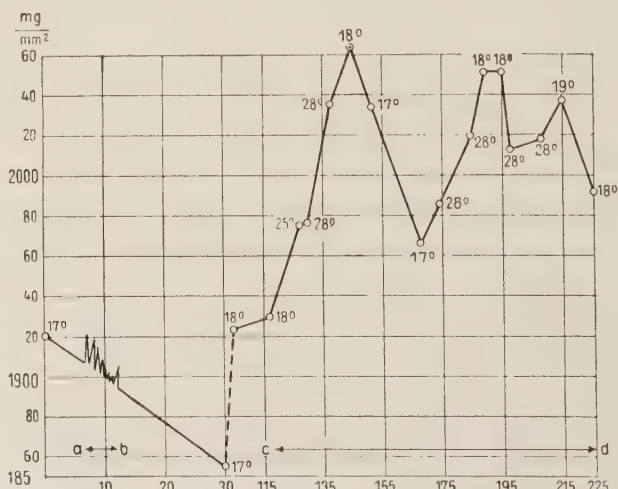


Abb. 2. Spontane Tonusänderungen eines Muskelbündels der Sommermuschel; Isolierung in Narkose nach Entfernung des Gangl. viscerales. Ordinate: Spannung in mg/mm². Abszisse: Zeit in Minuten. a—b = Periode einiger rhythmischer Kontraktionen. Die gestrichelte Linie überbrückt eine Zeitspanne von 75 Min. Im Zeitabschnitt c—d wird das Muskelpräparat Temperaturänderungen von 10° C unterworfen, wobei die temperaturabhängigen Tonusänderungen von spontanen Tonusänderungen überlagert werden. Die Temperaturen sind an den Ablesemarken (o) verzeichnet.

Nur die präparative Kontraktion infolge des Sperrtonus (Jordan ¹²) ließ sich durch Narkose der nervösen Elemente ausschalten. Die spontanen Tonusänderungen des Muskels selbst blieben ebenso wie seine elektrische Erregbarkeit bis herauf zu einer Urethankonzentration von 8 ‰ erhalten. In 9 ‰-iger Urethanlösung aber erlosch die Erregbarkeit sofort irreversibel (vergleiche Abb. 3). Auch Atropin vermag spontane Tonusänderungen in der

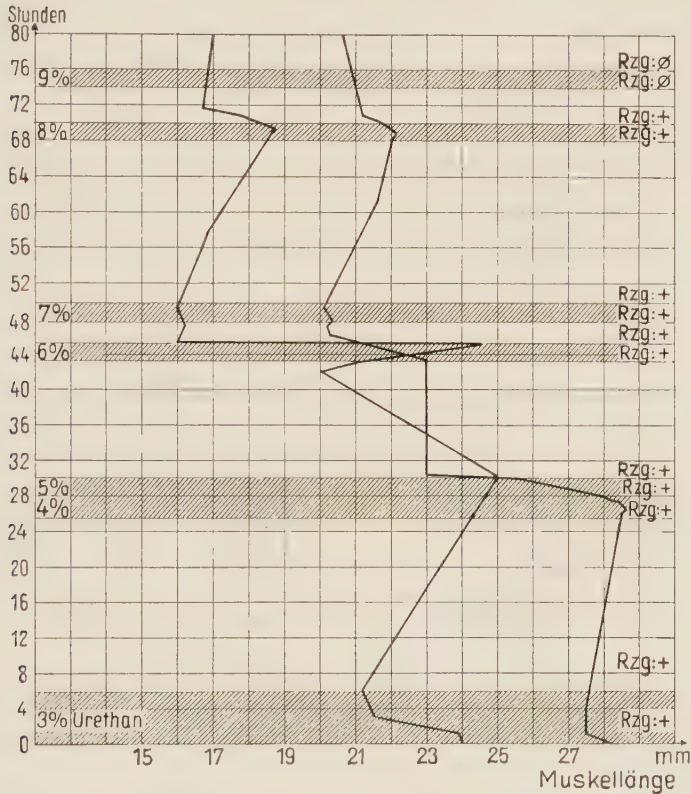


Abb. 3. Die spontanen Längenänderungen zweier Muskelpräparate und deren Reizbeantwortung (= Rzg. rechts im Bilde) in und nach Urethannarkosen steigender Konzentrationen (schraffierte Säulen). Bei 9 ‰iger Urethannarkose erlischt die Erregbarkeit. Reizung erfolgt durch Summationsgruppen von 5 Reizen. Ordinate: Zeit in Stunden. Abszisse: Muskellänge in mm bei einer Spannung von 1600 mg.

Verdünnung 1 : 1000 und 1 : 500 nicht zu unterdrücken, in der Verdünnung 1 : 250, in der glatte Muskeln nach R. du Bois Reymond ¹³ gelähmt werden, verschwand die elektrische Erregbarkeit irreversibel. Die Unwirksamkeit von Atropin und von Urethan in einer Konzentration, die viel höher ist als die Wirkungs-dosis für den Nerven, spricht dafür, daß die spontanen Tonus-schwankungen mindestens teilweise im Muskelgewebe ihren Ursprung haben.

Nur die rhythmischen Kontraktionen hoher Frequenz traten unter Atropin und Urethan nicht mehr auf. Die elektrische Reizschwelle steigt in der unvollständigen Urethannarkose stark an. Ob die Spannung unter Urethan abnimmt, wurde im Narkoseversuch nicht festgestellt, da hier unter isotonischen Bedingun-

gen gearbeitet wurde. Es ist aber wahrscheinlich, daß sie schon in 30/100igem Urethan geringer wird, weil der Tonus von Sommermuskeln mit Ende der Präparationsnarkose (mit 30/100igem Urethan) in beträchtlichem und wechselndem Umfang zunimmt.

Tonusschwankungen der hoch erregbaren Sommermuskeln lassen sich allein durch Ersatz des Kalium, Calcium und des größten Teils des Natrium durch Magnesium-Ion völlig reversibel ausschalten. Solche sogenannte Magnesium-Narkose ist allerdings keineswegs eine schlaaffe Lähmung. Wird der Muskel nach der Präparation der narkotisierten Muschel in Originallänge eingespannt, so herrscht zunächst eine sehr niedrige Spannung. Wird dann das Narkotikum (Urethan) ausgespült, so steigt die Spannung beträchtlich und in wechselndem Umfang. In der Magnesiumlösung erschlafft der Muskel nicht wieder, sondern er friert gewissermaßen auf der Spannung ein, die er zufällig bei Zugabe des Magnesiums gerade hatte. Wie weit es sich dabei um eine Magnesium-Wirkung auf die kontraktile Substanz handelt oder aber um ein Einfrieren eines Betriebsstoffwechsels, der an den Änderungen des Tonus schuld ist, muß offenbleiben.

III.

So ist es zweifelhaft, ob das thermoelastische Verhalten beim Magnesiummuskel ebenso ist wie beim unbeeinflussten Muskel. Dafür läßt es sich ohne Störungen sehr exakt messen. Wintermuskeln sind unbeeinflusst, aber die thermischen Längenänderungen sind überlagert von elastischen Nachwirkungen und Tonusänderungen. Ihr Verhalten ist also weniger sauber zu messen (vergleiche Abb. 4 und 5).

Sucht man aus den Versuchen mit Wintermuskeln diejenigen aus, bei denen die thermische Spannungsänderung von einer gleichmäßigen Spannungsänderung anderer Genese überlagert ist, so läßt sich die thermische Spannungsänderung einigermaßen sicher aussondern — nach dem Verfahren, das Wöhlisch und Grünig² und W. Josenhans³ benutzt haben.

Dann zeigt sich, daß die Temperaturabhängigkeit der Spannung bei den unnarkotisierten, einigermaßen spannungskonstanten Muskeln der Wintermuskeln und den „magnesiumnarkotisierten“ Muskeln ungefähr gleich klein und normal ist (Tab. 2). Die Spannung nimmt in den beiden Versuchsreihen mit steigender Temperatur ab und zwar sehr wenig. Bis

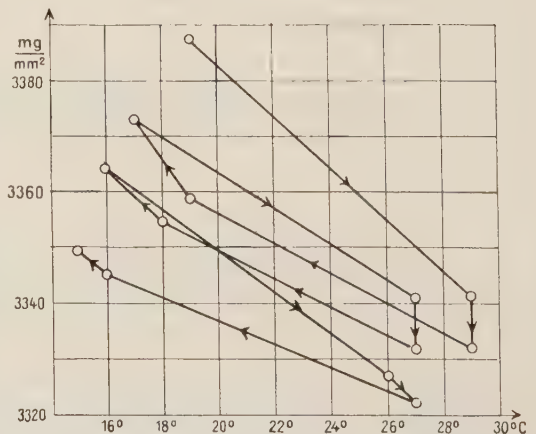


Abb. 4. Elastische Spannung und Temperatur bei einer Wintermuskeln. Abszisse: Temperatur in Celsius. Ordinate: Spannung in mg/mm². Zeitintervall der Ablesungen 5 Min. Die Reihenfolge der Ablesungen ist durch die Pfeile gekennzeichnet.

Die Spannung nimmt in den beiden Versuchsreihen mit steigender Temperatur ab und zwar sehr wenig. Bis

Tabelle 2

Thermischer Spannungskoeffizient von nicht narkotisierten Wintermuskeln und „magnesiumnarkotisierten“ Sommermuskeln

| Querschnitt in mm ² | Spannung in mg mm ² | $\left(\frac{\delta K}{\delta T \cdot Q} \right)_L$ in $\frac{\text{mg}}{\text{mm}^2 \cdot \delta T}$ | β -Werte $\times 10^{-3}$ | Zeit vom Tod der Muschel bis Versuchs- ende in Std. |
|--|--------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| 1,5 | 13 520 | — 8,7 | — 0,06 | 25 |
| 1,5 | 13 080 | — 6,7 | — 0,05 | 26 |
| 1,7 | 3 365 | — 4,7 | — 1,9 | 17 |
| 11,2 | 910 | — 1,9 | — 2,0 | 49 |
| 14,0 | 361 | — 0,7 | — 0,2 | 22 |
| 37,0 | 270 | — 0,1 | — 0,37 | 41 |
| 53,0 | 263 | — 0,2 | — 0,7 | 97 |
| 55,5 | 200 | — 0,2 | — 0,9 | 68 |
| 40,0 | 192 | — 0,1 | — 0,52 | 36 |
| 60,0 | 75 | — | — | 42 |
| 70,0 | 24 | — 0,04 | — 1,7 | 18 |
| 48,0 | 4,6 | — 0,07 | — 15 | 27 |
| 58,0 | 4,3 | — 0,07 | — 16 | 12 |
| 49,0 | ~ 0 | $\pm 0,0$ | ± 0 | 16 |
| Nach 20 minütiger Ionensubstitutionsnarkose (MgCl ₂) | | | | |
| 8,0 | 1360 | — 0,8 | — 0,6 | — |
| 7,2 | 1351 | — 0,4 | — 0,28 | — |
| 7,1 | 1189 | — 0,6 | — 0,53 | — |
| 7,9 | 1178 | — 0,6 | — 0,54 | — |
| 8,0 | 1074 | — 0,4 | — 0,37 | — |
| 14,0 | 1049 | — 0,4 | — 0,34 | — |
| 8,0 | 772 | — 0,3 | — 0,43 | — |
| 5,2 | 586 | — 0,9 | — 1,5 | — |
| 6,0 | 459 | — 1,2 | — 2,6 | — |
| 10,5 | 337 | — 0,5 | — 1,3 | — |
| 10,5 | 242 | — 0,5 | — 2,0 | — |

zu einer Spannung von 1000 mg pro mm² bleibt die Abnahme unter 1 mg/mm² und erreicht selbst bei Spannungen von 13 000 mg/mm² nur Werte von wenigen mg. Also sind die β -Werte normelastisch und von der Größenordnung 10^{-3} .

Während am quergestreiften ruhenden Skelettmuskel die thermokinetische Komponente ungefähr 2 Größenordnungen kleiner ist als der maximale Zug bei der aktiven Kontraktion (Josenhans³⁾), fehlt sie bei dem glatten Schließmuskel der Teichmuschel wenigstens in der Gesamtbilanz ganz. Der Schließmuskel ist in der Terminologie von Wöhlisch ein nichtidealer, normelastischer Körper, bei dem außerdem die Abweichung von der idealen Normelastizität vergleichsweise klein ist.

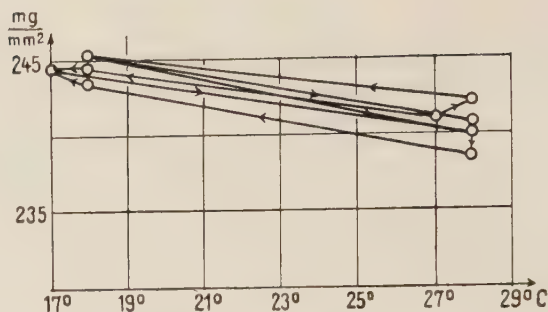


Abb. 5. Elastische Spannung und Temperatur eines „magnesium-narkotisierten“ Sommermuskel. Sonst wie Abb. 4.

IV.

Wird solch ein Muskel durch 5%iges Formaldehyd gehärtet, so ist damit zu rechnen, daß durch die Fixierung der letzte mögliche Rest der Beweglichkeit der Eiweißteilchen verschwunden ist. Das zeigt sich darin, daß der Elastizitätsmodul so stark wächst, daß die Federspannung des Dynamometers die Länge des Muskels nicht mehr meßbar beeinflußt: Jede Verschiebung am Dilatometerarm wird durch den fixierten Muskel — nicht anders wie durch eine Stahlnadel — auf den Dynamometerarm in unveränderter Größe übertragen, obwohl sich die Spannung der Dynamometerfeder dabei ändert.

Tabelle 3

Thermischer Spannungskoeffizient bei verschiedenen vorgegebenen Spannungen zweier Gummibänder

| Bei Spannungen zwischen | β -Werte Band I | β -Werte Band II |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| 2,4— 2,5 g | $1,6 \cdot 10^{-4}$ | — |
| 4,9— 5,1 g | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,89 \cdot 10^{-4}$ |
| 6,3— 6,6 g | $2,12 \cdot 10^{-4}$ | $2,3 \cdot 10^{-4}$ |
| 10,2—10,8 g | $2,78 \cdot 10^{-4}$ | $2,7 \cdot 10^{-4}$ |
| 13,8—14,1 g | $2,64 \cdot 10^{-4}$ | $2,63 \cdot 10^{-4}$ |

Infolgedessen sind temperaturbedingte Ausschläge bei einem formaldehydgehärteten Muskel nur noch Zeichen einer temperaturabhängigen Längenänderung und nicht mehr einer Spannungsänderung — wenigstens in einem Dynamometer unserer schwachen Federspannung (Rasierklinge). Es zeigt sich, daß ein durch Formaldehyd gehärteter Muskel normelastisch, und zwar noch wesentlich idealer normelastisch ist, als der lebende Muskel. Sein linearer thermischer Ausdehnungskoeffizient ist nahe Null, nämlich etwa $5 (\pm 1,09) \cdot 10^{-5}$ (Tab. 4). Gleichzeitig zeigt die geringe Streuung dieser Ergebnisse — wie auch der Ergebnisse mit Gummifaden (Tab. 3) —, daß die Schwankungen am lebenden Objekt nicht in der Technik, sondern im wechselnden Zustand des Muskels begründet sind.

Tabelle 4

**Linearer thermischer Ausdehnungskoeffizient
von formaldehydgehärteten Muskeln**

| Versuch | Querschnitt in mm ² | Muskellänge in mm | Gesamt- spannung in mg | Temperatur- änderung in °C | $\alpha = \frac{\delta L}{\delta T \cdot L}$ |
|---------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | 1,5 | 11 | 650 | 30 | $4,82 \cdot 10^{-5}$ |
| | 1,5 | 11 | 6500 | 30 | $6,36 \cdot 10^{-5}$ |
| | 1,5 | 11 | 9900 | 30 | $6,64 \cdot 10^{-5}$ |
| | 1,5 | 11 | 19220 | 30 | $7,9 \cdot 10^{-5}$ |
| 2 | 2 | 19 | 2870 | 20 | $3,95 \cdot 10^{-5}$ |
| 3 | 16 | 25 | 18 | 30 | $5,08 \cdot 10^{-5}$ |
| | 16 | 25 | 3582 | 30 | $4,8 \cdot 10^{-5}$ |
| | 16 | 25 | 6792 | 30 | $5,32 \cdot 10^{-5}$ |
| | 16 | 25 | 15300 | 30 | $4,52 \cdot 10^{-5}$ |
| 4 | 14 | 30 | 2781 | 30 | $3,0 \cdot 10^{-5}$ |
| | 14 | 30 | 5751 | 30 | $3,67 \cdot 10^{-5}$ |
| | 14 | 30 | 8829 | 28 | $3,57 \cdot 10^{-5}$ |
| | 14 | 30 | 17379 | 10 | $3,3 \cdot 10^{-5}$ |

Versuchstechnik

1. Die Spannungsmessung erfolgt in der Apparatur und in der Art von G. Josenhans¹⁴. Die Klemmen zum Einspannen des Muskels wurden dabei modifiziert. Sie fassen Schalenstücke, zwischen denen der Muskel sitzt. Diese beiden Schalenstücke stehen aber nicht parallel zueinander, sondern schräg, wenn die Fasern gleichmäßig gespannt sind. Denn die Fasern sind ungleich lang; sie sind umso kürzer, je näher sie in der lebenden Muschel dem Schalenrand saßen. Diese Schrägstellung nimmt mit steigender Dehnung des Muskels zu. Eine automatische Einstellung des richtigen Winkels — und damit gleichmäßige Spannung aller Fasern — wird erreicht, wenn die Klemme eine gradlinige Verlängerung des Hebels ist und sich um die Hebelachse mit geringer Reibung drehen kann. Ungleichmäßiger Zug der Fasern verändert dann den Winkel, den die beiden eingespannten Schalenstücke miteinander bilden so lange, bis die Spannung aller Fasern gleichmäßig ist.

2. Präparation. Die Isolierung des Muskelbündels (Anatomie siehe A. Brück¹⁵) erfolgte zu Anfang ohne Narkose, später in 3%iger Urethanlösung (vergleiche Abschnitt II). Aus beiden Schalen wurden die Stücke mit dem Muskelsatz herausgeschnitten, das Bindegewebe und der weiße Anteil entfernt und von dem gelben Muskelanteil die möglicherweise nervenhaltige Außenschicht in einer Mindestdicke von etwa 0,5 mm weggenommen. Wenn hohe Spannungen pro mm² erzielt werden sollten, wurde entsprechend mehr vom gelben Muskel entfernt.

Bei der Präparation ohne Narkose kontrahiert sich der Muskel maximal — weit über die Kontraktionsgrenze hinaus, die bei intakten Schalen möglich ist.

Soll der Muskel in physiologischer Länge eingespannt werden (vergleiche Abschnitt II), so empfiehlt sich folgendes Verfahren: Zwischen die Schalen wird ein Korkstück geschoben, um Schalenschluß zu vermeiden und dann narkotisiert. Bei der Isolierung des Muskels werden die Schalenstücke, an denen der Muskel ansetzt, nicht vollständig aus der oberen und unteren Schale herausgeschnitten. Die Ober- und Unterschale werden vielmehr so abgetragen, daß die beiden Insertionsstellen durch eine Schalenbrücke mit dem Scharnier der Muschel und dem Ligamentum in Verbindung bleiben, so daß ein „zuckerzangen“-ähnliches Gebilde entsteht (siehe Bild 6).

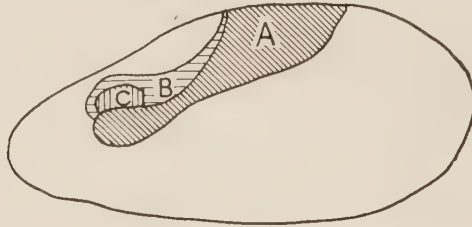


Abb. 6. Präparation der Muschel. A = vordere Branche der Zuckerzange, B = hintere Branche der „Zuckerzange“, C = Musc. adductor post.

Die Spannung des Ligamentums genügt dann, um den ursprünglichen Abstand der Insertionsstellen aufrechtzuerhalten, weil bei der Entfernung des Ganglion viscerales in Narkose der „Schließreflex“ der Muschel ausbleibt. Die Branchen der „Zuckerzange“ werden dann unmittelbar neben den Insertionsstellen eingespannt und dann erst dicht an den Klemmen so durchgeschnitten, daß das Scharnier mit seinem Ligament wegfällt. Gleichzeitig wird die Spannung des Dilatometers so eingestellt, daß trotz Wegfalls des Ligaments sich die Länge auch weiterhin nicht ändert. Sie beträgt dann $\frac{4}{3}$ der Länge bei Schalenschluß.

3. Die Konstanz der Spannung wurde auf verschiedene Weise angestrebt: Es wurde — gegebenenfalls nach Ausspülen des Narkotikums mit der Mantelflüssigkeit der sehr großen Muschel — einmal die für den Versuch gewünschte Spannung eingestellt und so lange durch Längenänderungen nachreguliert bis die Nachdehnung weitgehend beendet war. Das war in der Regel nach 30 Stunden der Fall. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß der Muskel in Maximalkontraktion des „Schließreflexes“ eingespannt wurde.

Bei dem 2. Verfahren wurde der Muskel mit $\frac{4}{3}$ der Länge bei Schalenschluß eingespannt und abgewartet, bis die Spannung bei dieser Länge konstant geworden war (Dauer $\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden).

4. Erregbarkeitsprüfung konnte roh mit einem Schlitteninduktorium stattfinden, weil sich der Schließmuskel in der Reizbeantwortung ähnlich wie ein Skelettmuskel benimmt: er spricht auf den Öffnungsstromstoß viel stärker an als auf den Schließungsstromstoß. Infolgedessen wurde in der Regel mit Einzelreizen geprüft und nur bei sehr schwer erregbaren Präparaten mit einer Summationsgruppe von 3 bis 5 Reizen. Es wurde darauf geachtet, daß die Antwort bei gegebenem Reiz über die Versuchsdauer ungefähr konstant blieb.

Zusammenfassung

1. Muskelbündel des gelben Anteils des Musculus adductor posterior von *Anodonta celensis* zeigen auch nach Entfernung aller makroskopisch und mikroskopisch erkennbaren Ganglien Tonusänderungen auf Temperaturänderungen. Diese sind klein und fehlen häufig bei hungernden Wintermuscheln, die im dunklen Keller gehalten werden.

2. Sie zeigen so enorme elastische Nachwirkungen, daß es nicht möglich ist, innerhalb der Überlebensdauer von 4—5 Tagen bei 1⁰ C. ein Spannungslängendiagramm zu gewinnen.

Dagegen gelingt es, innerhalb dieser Zeit für eine einzige bestimmte Länge zu annähernd konstanter Spannung oder für eine einzige Spannung zu annähernd konstanter Länge zu kommen.

3. Dann kann bei Wintermuskeln die physikalische Abhängigkeit der Spannung von der Temperatur gemessen werden; bei Sommermuskeln nur in sog. Magnesium-Narkose infolge spontaner Tonusschwankungen.

In beiden Fällen ergibt sich normelastisches Verhalten mit einem Spannungskoeffizienten ähnlich $1 \cdot 10^{-3}$.

Für Beratung und Anregung zu dieser Arbeit bin ich Herrn Professor H. H. Weber zu besonderem Dank verpflichtet.

Literatur

- 1 Meyer, K. H. u. Picken, Proc. Roy. Soc. London B. **124**, 29 (1937) — 2 Wöhlisch, E. u. Grüning, Pflüg. Arch. **246**, 469 (1943) — 3 Josenhans, W., Z. Biol. **103**, 61 (1949) — 4 Hill, A. V., vorgetragen bei dem Discussion-Meeting der Roy. Soc. London am 7. 7. 1949, z. Zt. im Druck bei Proc. of the Phys. Soc. London — 5 Györgyi, A. St., Biol. Bulletin, **96**, 140 (1949) — 6 Ramsey, R. W., Medical Physics, Chicago, The Year Book Publishers Inc., 1944, S. 748 — 7 Buddenbrock, Grundriß der vergl. Physiologie, 1939, S. 1045 — 8 Engelmann, Th. W., Pflüg. Arch. **25**, 538 (1881) — 9 Handb. norm. u. pathol. Physiol., O. Riesser, **VIII/1**, 195 (1925) — 10 Handb. norm. u. pathol. Physiol., O. Riesser, **VIII/1**, 192 (1925) — 11 Jordan, H. J., Act. brev. Neerl. Physiol. **6**, 116 (1936) und Proc. roy. Acad. Amsterdam **39**, 796 (1936) — 12 Jordan u. v. d. Flen, Abderhaldens Handb. biol. Arbeitsmethoden, **IX/4**, 295 (1939) — 13 R. du Bois Reymond, Handb. vergl. Physiol. **III/1,1**, 27 — 14 Josenhans, G., Z. Biol. **103**, 55 (1949) — 15 Brück, A., Z. wissensch. Zool. **CX/4** (1914)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn

Über die sekundäre Modifikation der Kathodendepression

Von Hans-Dieter Henatsch und Norbert Mühl

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 22. 3. 50

Nach dem *Pflüger*'schen Schema schlagen die elektrotonischen Erregbarkeitsänderungen an Nerv und Muskel nach der Öffnung eines polarisierenden Gleichstromes für kurze Zeit in ihr Gegenteil um. Für den normalen, erregbarkeitssteigernden Katelektrotonus haben wir hiernach als Ausdruck seiner „sekundären Modifikation“ einen flüchtigen Zustand herabgesetzter Erregbarkeit im Anschluß an die Stromöffnung zu erwarten; doch finden sich schon in der älteren electrophysiologischen Literatur Hinweise, daß ihm bald eine neuerliche Erregbarkeitssteigerung folge (*Eckhard*¹, *Biedermann*²), während die sekundäre anelektrotonische Erregbarkeitssteigerung als solche stetig bis zum natürlichen Wert abklingen soll. Daß diese lange zurückliegenden und sehr summarischen Angaben, denen in der Folgezeit kaum wesentliche neue Befunde hinzugefügt wurden, dringend einer erneuten Nachprüfung und Ergänzung bedürfen, konnten *Dittler* u. *Billing*³ kürzlich eindrucksvoll am Beispiel des abklingenden Anelektrotonus demonstrieren, in dessen Verlauf sie — entgegen den alten Annahmen — eine bisher unbekannte, ausgesprochen träge ablaufende Periodik im Änderungsgang der Erregbarkeit beschreiben konnten. An dem (vorläufig) als „anelektrotonische Welle“* bezeichneten neuen Phänomen ließen sich regelmäßig drei fließend ineinander übergehende Phasen gesteigerter Erregbarkeit, minutenlanger Erregbarkeitsherabsetzung und neuerlichen Anstiegs der Erregungsleistung unterscheiden. Die hierbei notwendig gewordene Ausdehnung der Beobachtungsdauer auf wesentlich längere Zeiträume nach der Stromöffnung war bereits von den Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen von *Dittler* u. Mitarb. nahegelegt worden: Sowohl am zeitlichen Ablauf der physikalischen Depolarisation (*R. Ditt-*

* Diese nach der Stromöffnung auftretende „anelektrotonische Welle“ ist grundsätzlich verschieden von dem von *K. Hecht*⁴ ursprünglich unter gleichem Namen beschriebenen Phänomen im Beginn des primären Anelektrotonus, das schon früher von *Bürker*⁵ als „Anodenschwung“ bezeichnet und als solcher in der Literatur bekannt geworden ist.

ler⁶, L. Pohlschmidt⁷), als auch durch die Verfolgung des Erregbarkeitsumschlages unter der bisherigen Anode (Dittler u. Kloos⁸) hatte sich zeigen lassen, daß die Pflüger'schen sekundären Modifikationen des Elektrotonus zu ihrer vollen Entwicklung verhältnismäßig lange Zeiten beanspruchen; für die Anode reichen sie jedenfalls über die bekannten Ausgleichszeiten der raschen Doppelschichten-Polarisationen weit hinaus. Es sollte daher den Auswirkungen der langsameren Diffusions-Polarisationen, die bisher einseitig in den Hintergrund des allgemeinen Interesses gedrängt worden waren, grundsätzlich vermehrte Beachtung gewidmet werden.

Um einen Vergleich mit den im folgenden zu schildernden, äußerlich teilweise spiegelbildähnlich verlaufenden Erscheinungen im abklingenden Katelektrotonus zu ermöglichen, sei hier ein typisches Beispiel einer solchen „anelektrotonischen Welle“ an einem bisher unveröffentlichten Kurvenbild wiedergegeben (Abb. 1), das dem Untersuchungsmaterial von Dittler u. Billing entnommen wurde*. An ihm fällt besonders auf, daß im Wiederanstieg der Zuckungshöhen des Muskels, die als Maß für seine Erregbarkeit dienten (dritte Phase der Welle), die Ausgangslage deutlich überschritten wurde; auf diesen häufig beobachteten Tatbestand werden wir noch zurückkommen.

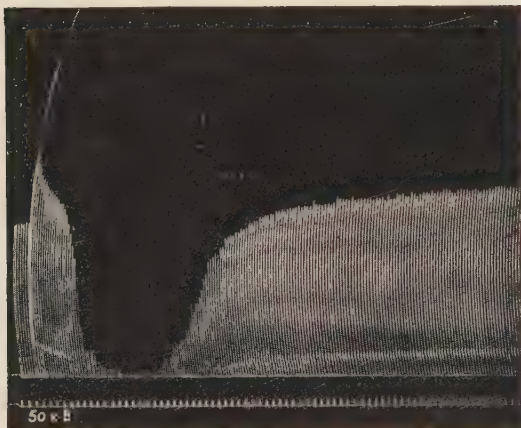


Abb. 1. (Sartorius-Versuch von Dittler u. Billing). Zeit in min. 3., aufsteigende (anodische) Polarisation 3,7 V, 8 sec. Ausgeprägte „anelektrotonische Welle“; im Wiederanstieg der Zuckungen wird die Ausgangshöhe überschritten.

Als wichtigste Bedingung für das Zustandekommen der voll ausgebildeten Welle hatte sich ein genügendes Maß an Stärke und Dauer der vorausgegangenen anodischen Polarisierung erwiesen. Die angewandten Stromdosen hatten meist die Größenordnung gehabt, daß sie unter der Kathode erfahrungsgemäß bereits depressive Wirkungen ausgeübt hätten; trotzdem hatte der primäre Anelektrotonus während der Durchströmung keinerlei Besonderheiten gegenüber den niedrigeren Polarisierungsstärken erkennen lassen.

Geht man im Lichte dieser Erfahrungen an die Aufgabe heran, nun auch die Nachwirkungen eines stärkeren Katelektrotonus über längere Zeiträume hin zu untersuchen, so ist von vornherein nicht mit so einheitlichen Befunden zu rechnen wie im abklingenden Anelektrotonus, da die Ergebnisse sich sicher davon abhängig zeigen würden, ob eine rein erregbarkeitssteigernde oder eine depressiv wirkende Kathodenbehandlung vor-

* Inzwischen wurde von F. Scheminzy⁹ auf die Ähnlichkeit der anelektrotonischen Welle mit gewissen Formen der Nachwirkung galvanischer Längsdurchströmung bei Fröschen hingewiesen, die er schon 1939 gemeinsam mit Fuortes u. Köllensperger¹⁰ beobachtete. Diese am Rückenmark erhobenen Befunde stützen die Auffassung, daß der anelektrotonischen Welle die Bedeutung eines generellen Grundphänomens der erregbaren Gebilde zukommt.

ausgegangen war. Doch ist diese Erweiterung der Problemstellung durchaus nicht als Nachteil zu werten, zumal über die sekundäre Modifikation des depressiven Katelektrotonus noch nichts bekannt ist und die Aussicht besteht, über das Wesen dieser wenig geklärten Erscheinung Näheres zu erfahren. Ihr wurde daher das Hauptaugenmerk zugewandt.

Die im Schrifttum vertretene Meinung über die depressive Kathodenwirkung geht dahin (vgl. *Biedermann*¹¹ und *Broemser*¹²), daß sie über die Stromöffnung hinaus nachwirke und bald sogar irreversibel werde, woraus das Hauptargument für die passive, einer fortschreitenden Schädigung entsprechende Natur dieses Phänomens abgeleitet wurde. Sofern ein rascher Wiederanstieg der Erregbarkeit nach noch nicht zu weit fortgeschrittener Kathodendepression zugegeben wurde, bezog man ihn auf die „restitutive“ Wirkung gegenläufiger, anodisch gerichteter Polarisierungen (*Broemser*¹², *Ebbecke*¹³) und erachtete diese sekundäre Erregbarkeitssteigerung als eine „scheinbare“, da die Anode die entstandenen Schäden unter der bisherigen Kathode nur eben heilen, also den früheren Zustand wiederherstellen, aber nicht darüber hinaus wirksam sein könne. — Daß diese herkömmlichen Auffassungen einer Revision bedürfen, da sie dem Wesen der Kathodendepression nicht voll gerecht werden, glauben wir mit unseren eigenen Untersuchungsbefunden über die langdauernden Nachwirkungen stärkerer kathodischer Polarisierungen belegen zu können; über einen Teil von ihnen wurde, in Gegenüberstellung mit den Erscheinungen im abklingenden Anelektrotonus, auf der Physiologentagung 1949 in Göttingen bereits kurz berichtet¹⁴.

Methodik

Da der Versuchsplan ursprünglich auf einen Vergleich mit den von *Dittler* u. *Billing* nach anodischer Durchströmung erhobenen Befunden abzielte, wurde die Methodik dem früheren Vorgehen weitgehend angeglichen. Nur wurde diesmal aus technischen Gründen zunächst ausschließlich am Nerv-Muskelpräparat gearbeitet, wobei also der Nerv gereizt und polarisiert wurde und der indirekt erregte Muskel mit seinen Hubhöhen lediglich als erregbarkeitsanzeigendes Erfolgsorgan diente. Die Schaltung wurde so abgeändert, daß dem Präparat auch während der Durchströmung regelmäßig Prüfreize zugeführt werden konnten.

Übliche Ischiadicus-Gastrocnemius-Präparate von männlichen und weiblichen Laboratoriumsfröschen (*R. escul.* u. *R. tempor.*) wurden in einer feuchten Kammer mit tripolar am Nerven angeordneten Zink-Zinksulfat-Tonelektroden versehen. Über die beiden unteren, muskelnahen Elektroden (Abstand wenige mm, beide mit schmaler Kante) wurde der Nerv durch ein Glimmlampen-Reizgerät nach *F. Scheminzy*¹⁵ mit submaximal wirksamen Kondensatorenladungen rhythmisch gereizt; Reizkondensatoren 20 000 pF oder 0,1 μ F, Reizintervalle 4–6 sec, Reizrichtung absteigend, Anschluß des Reizgerätes an Anodenbatterie 150 V. oder (bisweilen) an Gleichstromnetz 220 V. Die Polarisierungen des Nerven erfolgten über die erste (muskelnahe) und dritte (muskelfernste) Elektrode (Abstand 2–3 cm); letztere (bei absteigender Durchströmung die Anode) wurde durch breite Nervenaufliegung indifferent gemacht. Die Polarisationsspannung wurde von einem Potentiometer (500 Ohm) aus einer Akku-Batterie (5–8 V.) abgegriffen; eine Wippe ermöglichte Umkehrung der Durchströmungsrichtung. Die Polarisationsdauer wurde mit gleichzeitig betätigtem elektr. Signalschreiber registriert. Die Muskelzuckungen wurden auf elektrisch betriebenen Rußkymograph mit langsamem

Trommelgang isotonisch verzeichnet. Kammertemperatur 17—20°; Zeitschreibung mit *Jaquet-Uhr* (alle 10 bzw. 60 sec). Die Präparate wurden vor dem Einhängen in die Kammer reichlich mit Ringerlösung befeuchtet oder kurzfristig in ihr gebadet. Von längeren vorbereiteten Bädern wurde in Anbetracht der von *Schaefer*¹⁶ angenommenen unphysiologischen Wirkungen auf die Präparate fast immer Abstand genommen.

Bei den Versuchen wurde zunächst immer von sicher submaximal wirkenden Prüfreizstärken (ohne Polarisierung) ausgegangen, was am mechanischen Ansprechen des indirekt gereizten Muskels leicht kontrolliert werden konnte. Das weitere Verhalten der Hubhöhen des Muskels während und nach der kathodischen Polarisierung konnte dann — entsprechend den früheren Erfahrungen von *Dittler* u. Mitarb. — als befriedigender Erregbarkeitstest für die Verhältnisse an der Polarisationskathode des Nerven dienen. Um weitere Aufschlüsse über den Änderungsgang der fortgeleiteten Erregungsgröße zu erhalten, erschien es wünschenswert, in späteren Versuchen neben den Mechanogrammen die Muskel-Aktionsströme im Oszillogramm festzuhalten.

Die Aktionsströme wurden mit zwei Zink-Zinksulfat-Ton-Wollfadenelektroden biphasisch vom Kniegelenk und dem Sehnenende des *M.gastrocnemius* abgeleitet. Zur Registrierung wurde ein Philips-Kathodenstrahl-Oszillograph (Typ GM 3156) mit zweistufigem, CR-gekoppeltem Gegentakt-Verstärker und eingebautem Zeitablenkgerät verwendet. Die Oszillogramme wurden laufend visuell beobachtet und bei Bedarf durch Leica-Photographie festgehalten. Auf Einzelheiten der Synchronisierungstechnik für die Koppelung der Zeitablenkung mit den Reizstößen wird in einer folgenden Arbeit (*Henatsch u. Mühl*¹⁷) eingegangen werden.

So lange die Polarisierungsspannungen und die Durchströmungszeiten so klein gehalten wurden, daß lediglich der normale erregbarkeitssteigernde Effekt des Katelektrotonus auftrat, boten die Befunde während und nach der Polarisierung keinerlei auffallende Besonderheiten. Die sekundäre Erregbarkeitsherabsetzung nach der Stromöffnung ließ sich zwar nicht immer darstellen, doch ist es bei der langsamen Folge der Prüfreize leicht denkbar, daß sie sich wegen ihrer kurzen Dauer dem experimentellen Nachweis entzog.

Schon mit Polarisierungsspannungen von 0,6—1,0 V ließ sich bei längerer Dauer der Durchströmungen ($\frac{3}{4}$ —2 min) der Übergang von der anfänglichen Erregbarkeitssteigerung in die kathodische Depression (früher oder später) erzwingen; die große individuelle Schwankungsbreite im biologischen Verhalten der Präparate läßt hier genauere allgemeinverbindliche Zahlenangaben nicht zu. Im Mechanogramm folgte — bei unverändert submaximaler Prüfreizstärke — der Hubhöhenvergrößerung (meist bis auf die Höhe der maximalen Einzelzuckungen) ein mehr oder weniger steiler Abfall der Zukungen, oft bis zu ihrem völligen Verschwinden. In diesen Fällen von noch nicht zu weit fortgeschrittener, aber schon deutlich wirksam gewordener depressiver Kathodenwirkung traten nun vielfach nach der Stromöffnung unerwartete, meist plötzlich einsetzende Zuckungsvergrößerungen auf; die Hubhöhen erreichten nicht nur wieder die vor der Polarisierung verzeichneten submaximalen Ausgangswerte, sondern stiegen deutlich darüber hinaus, günstigenfalls bis zur Größe maximaler Einzelzuckungen, wie sie beim Einsatz der erregbarkeitssteigernden Primärphase des Katelektrotonus er-

zielt worden waren. Dieser Tatbestand berechtigt uns, von einer echten Erregbarkeitssteigerung nach der Abschaltung der depressiv wirksam gewesenen kathodischen Durchströmung zu sprechen.

Einige ausgewählte typische Beispiele mögen das Gesagte veranschaulichen: In Abb. 2 handelt es sich um die 5. absteigende Polarisierung des Nerven, die bei einer Spannung von 1,05 V 1 min lang anhielt. Die vor Versuchsbeginn knapp submaximal wirksamen Prüfreize lösten nach Einschaltung der Durchströmung zunächst maximale Einzelzuckungen aus, die nach etwa 20 sec steil abfielen und im weiteren Verlauf der Polarisierung völlig verschwanden. Unmittelbar nach der Stromöffnung, die selbst eine schwach übermaximale Zuckung auslöste, setzten die Zuckungen wieder in maximaler Stärke ein und blieben auf dieser Höhe fast 1 min lang, um dann auf einen etwas unter der Ausgangshöhe liegenden Wert abzusinken, auf dem sie sich dann hielten.

Abb. 2. Versuch v. 8. 12. 49. Nerv-Muskelpräparat. Zeit je 10 bzw. 60 sec. 5., absteigende (kathod.) Pol. des Nerven, 1,05 V 1 min. Während der Durchströmung Übergang vom normalen Katelektrotonus in die Kathodendepression. Nach Stromöffnung sekundärer Hubhöhenanstieg, später Abfall auf Werte unter der Ausgangshöhe.



Dieses spätere Absinken der Erregbarkeit im Verlauf des abklingenden depressiven Katelektrotonus auf minimale Werte, nach zunächst minutenlang anhaltender sekundärer Erregbarkeitssteigerung, fand sich fast regelmäßig und muß hier besonders hervorgehoben werden. Abb. 3 zeigt hierfür

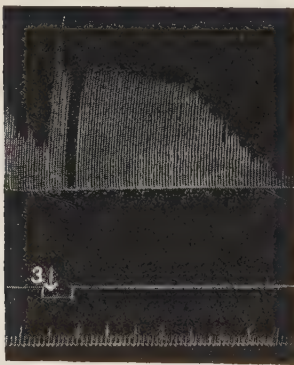


Abb. 3. Versuch v. 10. 11. 49. Nerv-Muskelpräp. Zeit je 10 bzw. 60 sec. 3. kath. Pol. 2,2 V, 1 min. Langdauernde sekundäre Erregbarkeitssteigerung nach Stromöffng., nach 4 min. Abfall bis auf minim. Zuckungen.

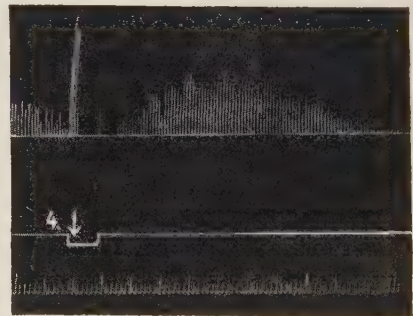


Abb. 4. Gleiches Präp. wie Abb. 3. Nach geringer Prüfreizverstärkung 4. kath. Pol. 2,2 V, 1 min. Sekundäre Erregbarkeitssteigerung setzt erst nach über 1 min. allmählich ein.

an einem anderen Präparat ein anschauliches Beispiel. Die vor der Polarisierung liegenden Anfangszuckungen lassen das Einspielen der fortlaufend abgeschwächten Prüfreize auf deutlich submaximale Wirksamkeit erkennen; mit Beginn der (dritten) kathodischen Polarisierung (mit 2,2 V, 1 min lang) setzen maximale Einzelzuckungen mit beträchtlicher Hubhöhenvergrößerung ein, die bald der vollen kathodischen Depression weichen. Wieder springen

sofort nach der Stromöffnung die Zuckungen auf die Maximalhöhe zurück und liegen über 4 min lang erheblich über der Ausgangslage, um dann allerdings fortschreitend bis auf minimale Werte zurückzugehen. Ein späterer Wiederanstieg der Zuckungen (in Analogie zur anodischen Welle) wurde von uns im Beobachtungszeitraum ohne neuerliche Prüfreizverstärkung nicht bemerkt. Die folgende Abb. 4 gibt das Ergebnis einer unmittelbar anschließenden weiteren Polarisierung am gleichen Präparat wieder. Vor Versuchsbeginn mußten die Prüfreize um einen minimalen Betrag verstärkt werden, um die Zuckungen wieder auf eine deutlich sichtbare überschwellige Höhe zu bringen. Ihre trotzdem noch abfallende Tendenz und das rasche Einsetzen der kompletten Kathodendepression nach Beginn der (in Stärke und Dauer der vorherigen entsprechenden) Durchströmung zeigen noch Nachwirkungen der Erregbarkeitsenkung von der vorausgegangenen Polarisierung her an. Hier war besonders auffallend, daß die sekundäre Erregbarkeitssteigerung nicht sofort nach der Stromöffnung einsetzte, sondern erst nach über 1 min langsam und zögernd zur Entwicklung kam. Sie erreichte auch nicht das frühere Ausmaß und ging allmählich in die erneute Erregbarkeitsenkung über, so daß etwa 10 min nach der Öffnung die Zuckungen vollständig verschwanden.

Das äußere Bild dieses Versuchsablaufes entspricht, nach der Stromöffnung, in etwa einem Spiegelbild der „anelektrotonischen Welle“, während unsere übrigen Befunde (plötzliche sekundäre Erregbarkeitssteigerung nach vorausgegangener depressiver Hemmung mit späterem Absinken der Zuckungen) eher an eine Analogie zu ihr denken lassen (allerdings ohne erneuten Wiederanstieg der Zuckungen). Wir möchten in der Tat an gewisse Beziehungen zwischen beiden Phänomen glauben: die beobachtete erregbarkeitssteigernde Sekundärwirkung einer abklingenden Kathodendepression läßt eine Deutung derjenigen anelektrotonischen Wellen zu, bei denen — wie im anfangs genannten Beispiel — die Ausgangslage im Wiederanstieg der Zuckungen überschritten wurde. Es läßt sich nämlich, wie an anderem Ort näher zu begründen sein wird, die Arbeitshypothese vertreten, daß der depressiven Phase der Welle eine „Kathodendepression“ durch die nach Öffnung des anodischen Stromes sich langsam gegenläufig ausgleichenden Diffusionspotentiale zugrunde liegt, an die das Präparat sich während der Durchströmung adaptiert hatte. Mit dem Verschwinden dieser Wirkung wären dann die Voraussetzungen für den neuerlichen Anstieg der Erregungsleistung gegeben.



Abb. 5. Versuch vom 7. 12. 49. Nerv-Muskelpräp. Zeit je 10 bzw. 60 sec. 8. kath. Pol. 1,0 V, 30 sec. Sekund. Erregbarkeitssteigerung fällt nur bis auf Ausgangshöhe ab.

Abb. 5 demonstriert einen der in der Minderzahl beobachteten Fälle, in denen der sekundären Erregbarkeitssteigerung nach vorausgegangener Kathodendepression keine weitergehende Erregbarkeitssenkung

folgte, sondern nur eine Rückkehr der Zuckungen zur Anfangshöhe eintrat, auf der sie sich längere Zeit stabil hielten. Die (achte) Polarisierung hatte hier bei nur 1,0 V Spannung und 30 sec. Dauer sofort, ohne die anfängliche Phase gesteigerter Erregbarkeit, zur Kathodendepression geführt, die sehr rasch einen kompletten Zuckungsausfall bewirkte.

Ähnlich wie bei dem Erscheinungsbild der anelektrotonischen Welle hatten wir auch bei unseren Versuchen den Eindruck, daß sowohl das Auftreten der einer depressiv wirksamen Durchströmung folgenden sekundären Erregbarkeitssteigerung als auch die Entwicklung der späteren endgültigen Depression durch wiederholte vorausgegangene Polarisierungen (in auf- und absteigender Richtung) begünstigt wurde. Daß aber auch das relativ frische Präparat zur Ausbildung dieser Erscheinungen befähigt ist, veranschaulicht die Abb. 6, welche die Resultate der beiden ersten Polarisierungen mit 2,5 bzw. 4,0 V an einem Nerv-Muskel-Präparat kurz nach dem Einhängen in die Kammer wiedergibt. Vorausgegangen waren lediglich kurze orientierende Prüfreizvariierungen, mit denen die submaximale Höhe der Zuckungen eingestellt wurde. Das Verhalten der Muskelkontraktionen während und nach den Durchströmungen entspricht in allen Zügen ganz den beschriebenen Tatbeständen, wenn auch die sekundäre Erregbarkeitssteigerung nach der ersten Polarisierung nicht so ausgeprägte Werte wie in den anderen Fällen erreichte und erst mit der zweiten Prüfreiz-Zuckung nach der Stromöffnung einsetzte. Auch hier blieben in beiden Fällen die Zuckungen im weiteren Verlauf ganz aus, so daß zwischen der ersten und zweiten Polarisierung eine leichte Prüfreiz-Verstärkung erforderlich war.

Auch Abb. 7 bietet ein grundsätzlich gleiches Bild, ergänzt durch die gleichzeitige Wiedergabe einer Auswahl der fortlaufend oszillographierten Muskel-Aktionsströme. Während die Erregungswelle unter der Kathode selbst bekanntlich verkleinert wird, folgt die in unserem Falle registrierte, zum Muskel fortgeleitete Aktionsstromwelle getreu den im katelektrotonischen Bereich wirksamen Schwankungen des Erregbarkeitswertes und weist dementsprechend vor der Polarisierung eine mittlere Amplitude, zu Beginn der Durchströmung eine höhere (bei Wahrung ihrer einwellig-biphasischen Form) auf, um beim Eintritt der Kathoden-depression auf geringe Gipfelhöhe zusammenzusinken; nach der Stromöffnung sind die Amplituden wieder groß (über dem Ausgangswert) und sinken erst allmählich etwas ab.

Als letzter Kurvenbeleg gibt Abb. 8 die Ergebnisse von drei nacheinander am gleichen Präparat erfolgten kathodischen Polarisierungen wieder, die gleichfalls oszillographisch kontrolliert wurden. Auf die Veröffentlichung der Aktionsstrombilder wurde hier verzichtet, weil sie keine neuen Gesichtspunkte erbrachten. Die erste der dargestellten Polarisierungen (a) weist keine Besonderheiten auf; bei dem im ganzen wenig leistungsfähigen Präparat konnten die in der sekundären Spätphase nach der Stromöffnung

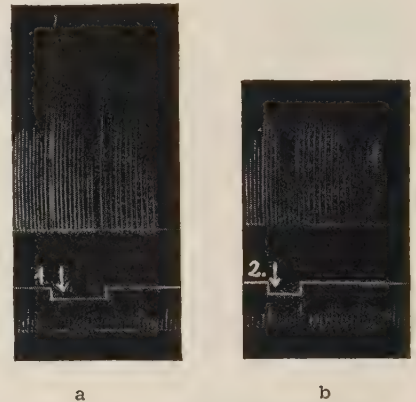


Abb. 6. Versuch v. 4. 11. 49. Nerv-Muskelpräp. Zeit je 10 bzw. 60 sec. 1. kath. Pol. (a) 2,5 V, 2 min. und 2. kath. Pol. (b) 4,0 V, 1 min. Mäßige sekundäre Erregbarkeitssteigerungen in beiden Fällen.

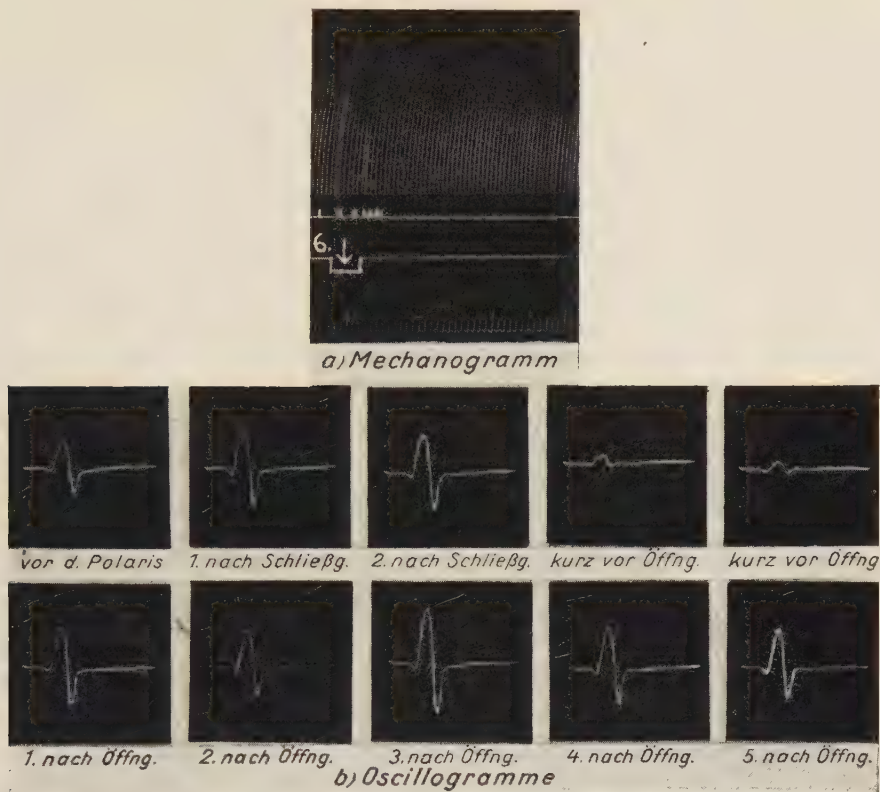


Abb. 7. Versuch v. 7. 12. 49. Nerv-Muskelprep. Zeit je 10 bzw. 60 sec. 6. kath. Pol. 0,6 V, 45 sec. a) Mechanogramm der Muskelzuckungen; darunter Zeitmarkierung der Aktionsstrom-Photos. Sekund. Erregbarkeitssteigerung ca. 80 sec. anhaltend. b) Oszillogramme der zugehörigen Muskel-Aktionsströme, biphasisch abgeleitet. Übergang vom primären Katelektrotonus in die Kathodendepression während der Durchströmung und sekundäre Erregbarkeitssteigerung nach der Stromöffnung am Verhalten der Aktionsstrom-Amplituden deutlich erkennbar.

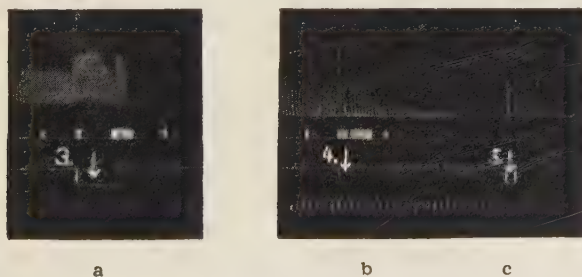


Abb. 8. Versuch v. 25. 1. 50. Nerv-Muskelprep. Zeit je 10 bzw. 60 sec. a) 3. kath. Pol. 1,2 V, 70 sec. Nach kurzer sekund. Erregbarkeitssteigerung verschwinden die Zuckungen. b) 4. kath. Pol (nach geringer Prüfreizverstärkung) 1,6 V, 22 sec. Geringere sekund. Erregbarkeitssteigerung, ebenfalls in Erregbarkeitsniedergang ausmündend. c) 5. kath. Pol. (ohne erneute Verstärkung der nunmehr unterschwelligen Prüfreize) 1,6 V, 17 sec. Nach Stromöffnung werden die Prüfreize für kurze Zeit überschwellig. (Oszillogramme der Muskel-Aktionsströme nicht wiedergegeben).

verschwundenen Zuckungen erst nach mäßiger Prüfreizverstärkung wieder über die Schwelle gehoben und für die erneute (zweite) Polarisierung auf schwach submaximale Höhe eingestellt werden. Auch nach dieser (b) sanken sie nach kurzer und nur geringer sekundärer Hubhöhenvergrößerung wieder bis unter den Schwellenwert ab. Diesmal wurde für die folgende dritte Durchströmung (c) keine vorbereitende Prüfreizverstärkung vorgenommen, so daß die erzielte Kathodendepression die Erregungen in dem schon vorher bestandenen unterschwelligen Bereich festhielt, abgesehen von der überhöhten Schließungszuckung. Daß nach der Stromöffnung trotzdem einige — wenn auch nur wenige — deutlich überschwellige Zuckungen auftraten, ist unseres Erachtens ein besonders eindrucksvoller Beleg für die echte erregbarkeitssteigernde Natur dieser Sekundärwirkung, die in diesem Fall nicht einfach die erreichbare Erregungsgröße vermehrte, sondern die schon vor der Polarisierung heraufgetriebene Schwelle wieder zu senken vermochte.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß ähnliche Zuckungsüberhöhungen auch gerade dann zu erzielen sind, wenn bei den Versuchen nicht von submaximalen, sondern von bereits maximal wirksamen Prüfreizstärken ausgegangen wird. Diese Erfahrung verdient erhöhtes Interesse angesichts der aus besonderer Untersuchung bereits vorliegenden Feststellung, daß der primäre Katelektrotonus befähigt sein kann, einen zu maximaler Einzelerregung führenden Prüfreiz *iterativ* wirksam zu machen, so daß der Muskel mit überhöhter Zuckung (Summationszuckung) antwortet. Über diese reizphysiologisch bedeutsame Tatsache wird in Bälde gesondert berichtet werden (Dittler u. Henatsch¹⁸). Daß in der sekundären Modifikation des primär depressiven Katelektrotonus dieselbe Wirkung zustandekommen kann, läßt für die theoretische Bewertung dieses Vorganges wichtige Rückschlüsse zu, die ebenfalls einer weiteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben sollen (Henatsch u. Mühl¹⁷).

Wir haben also, um das Wesentliche unserer Befunde hervorzuheben, am Kaltblüternerv im abklingenden Katelektrotonus Erregbarkeitssteigerungen von meist minutenlanger Dauer beobachtet — und zwar nur dann, wenn die kathodische Vordurchströmung bereits depressiv wirksam gewesen war. Für die „physiologischen“, rein erregbarkeitssteigernden Katelektrotonusstufen hätte dieser Tatbestand nach herkömmlicher Lehre als paradox anmuten müssen. Aber auch für den depressiven Katelektrotonus, bei dessen Nachwirkung bisher mit einem Fortbestehen der Depression gerechnet wurde (Broemser¹²), kommt dieses Ergebnis einigermaßen überraschend. Wenngleich unsere Kurven fast immer (freilich erst in der Spätphase) in einen endgültigen Erregbarkeitsniedergang ausmündeten, so zeigten sie (nach der Stromöffnung) zuvor regelmäßig die Ausbildung einer echten sekundären Erregbarkeitssteigerung von oft erstaunlich langer Dauer an, über die wir in dieser Form in dem uns zugänglichen bisherigen Schrifttum keine verbindlichen Angaben finden. Vielleicht ist sie, sofern sie unter ähnlichen Bedingungen bereits früher beobachtet wurde, wegen ihrer sicher komplexen Natur summarisch den Äußerungen der parabiotischen Nachwirkungen depressiver Durchströmungen zugeordnet und daher nicht genügend gewürdigt worden. Aus den bereits angeführten Überlegungen heraus glauben wir auch nicht, daß die Heranziehung der „restitutiven Anodenwirkung“ Ebbeckes¹³ (durch den nach der Stromöffnung gegenläufig einsetzenden Ausgleich der Polarisationspotentiale im Nerven) für ihre befriedigende Erklärung

rung allein ausreicht; wir sind der Meinung, daß sich aus ihrem Auftreten neue Gesichtspunkte zur Deutung der Kathodendepression gewinnen lassen.

Wenn wir — in Anlehnung an die *Pflügersche* Namengebung — unsere paradoxen Erregbarkeitssteigerungen als „sekundäre Modifikationen der Kathodendepression“ bezeichnen, so bedeutet uns die Wahl dieser Bezeichnungsweise mehr als eine bloße Etikettierung des Phänomens. Seit den wegweisenden und umfassenden Gedankengängen von *E. Hering* ist die Parallele zwischen den „sekundären Modifikationen“ des Elektrotonus und den Kontrasterscheinungen der Sinnesapparate, vor allem den „negativen Nachbildern“ des Sehorgans, deren adaptative Natur wohl kaum noch bestritten wird, schon oft gezogen worden. Wenn dieser Vergleich zu Recht besteht, so liegt darin die Anerkennung der „Sekundärer-scheinungen“ als spezifisch physiologischer, adaptativer Leistungen des peripheren Nerven enthalten. Indem wir mit unserer Namengebung diese Auffassung auch auf die Umstimmungsvorgänge während und nach der Kathodendepression übertragen, weichen wir bewußt in einem uns wesentlich erscheinenden Punkt von den bisherigen Vorstellungen über deren Natur ab.

Seit durch *Werigos*¹⁹ eingehende Bearbeitung die depressive Kathodenwirkung allgemein als gesetzmäßige Folge starker kathodischer Ströme anerkannt worden war, haben die Vorstellungen über ihr Zustandekommen mehrfach gewechselt. Die alten Meinungen, die an eine Verschiebung des *Pflügerschen* Indifferenzpunktes über die Kathode hinaus dachten (*Engelmann*, *Lhotak v. Lhota*, *Zanietowski*, zit. nach *Brömser*¹², sowie nach *Cremer*²⁰), sind schon bald als vom Standpunkt der Kernleitertheorie aus unhaltbar verlassen worden. Es hat sich dann immer mehr die Auffassung durchgesetzt, daß der Kathode des elektrischen Stromes eine allmählich sich verstärkende schädigende Wirkung auf das erregbare Gebilde zuzuschreiben sei. So faßte *Werigo* die kathodisch polarisierte Stelle als eine „Demarkationsstelle“ auf, *Grünhagen*²¹ sprach von einer „elektrischen Ligatur“ und *Biedermann*¹¹ glaubte an eine durch lokale Dauererregung bedingte „Ermüdung“ unter der Kathode. *Wedensky* und seine Schule²² sahen in der Kathodendepression einen parabiologischen Zustand, der durch den elektrischen Strom selbst, in ähnlicher Weise wie durch andere alterierende Einwirkungen (Erstickung, Narkose, mechanische, chemische oder thermische Läsionen), hervorgerufen würde. Aus den Untersuchungen von *Thörner*²³ am alterierten Nerven wissen wir, daß Erstickung und Narkose das Eintreten der depressiven Kathodenwirkung außerordentlich beschleunigen können. Die moderne Vorstellung eines durch den Strom herbeigeführten Zustandes extremer, fixierter Membranlockerung, die vor allem von *Ebbecke*¹³ vertreten wird, sieht in ihr das Endstadium einer fortschreitenden Entwicklung, welche je nach dem Grad der Membranlockerung durch den Katelektrotonus über die Zwischenstufen der zuerst sich steigernden, nachher absinkenden Erregbarkeit schließlich zur Unerregbarkeit führt. Die ältere Ansicht von *Hermann*²⁴, die mögliche negative Polarisation habe bei ihr bereits das Maximum erreicht, so daß eine weitere Steigerung durch die Aktionsnegativität nicht mehr möglich sei, nimmt diese Deutung bereits vorweg. Eine sehr ausbaufähige Weiterentwicklung der *Ebbeckeschen* Gedankengänge verdanken wir *Eichler*²⁵, der von allgemeinen und umfassenden reiztheoretischen Überlegungen ausgeht. Er führt die Wirkung der verschiedenen Grade des Katelektrotonus auf stoffwechselbeschleunigende, adsorptionskatalytische Prozesse zurück, die mit p_H -Verschiebungen der amphoteren Elektrolyte in saurer Richtung einhergehen; die Beziehungen zwischen p_H und Reaktionsgeschwindigkeit der physiologischen Stoffwechselprozesse stellt er graphisch nach Art einer S-förmig verlaufenden „Kennlinie“ dar. Während schwacher Katelektrotonus durch seine p_H -Verschiebung in den steil ansteigenden Teil der Kennlinie hineinführe, d. h. die physiologische Polarisierung

barkeit steigern, sei bei starkem Katelektrotonus das Maximum der Änderung physiologischer Polarisierbarkeit bereits überschritten (oberer Knick der „Reaktions-Kennlinie“), was der depressiven Erregbarkeitsherabsetzung entspräche.

Gemeinsam ist fast allen Autoren die Auffassung, daß das Präparat der dauernd einseitig gerichteten physikalisch-chemischen Wirkung der Kathode mehr oder weniger ausschließlich passiv ausgesetzt sei, die pathologische Membranlockerung also rein eine Folge der äußeren Einwirkung sei, ohne aktive Mitbeteiligung des lebenden Gewebes. Demgegenüber sprechen unsere Ergebnisse dafür, daß die alterierende Wirkung der Kathode vom erregbaren Gebilde nicht einfach passiv hingenommen wird, sondern in ihm anpassende Gegenmaßnahmen weckt, die in der Nachwirkung als überschießend sichtbar werden. Wir glauben also, daß der physikalische Eingriff des depressiv wirksamen Stromes spezifisch-physiologische Eigenleistungen des Nerven auslöst, deren adaptative Natur uns überhaupt erst das volle Recht gibt, von einer „sekundären Modifikation der Kathodendepression“ zu sprechen.

Es finden sich genug allgemeine und spezielle Hinweise in der Literatur, welche diese unsere Auffassung stützen. So bringen *Blair* u. *Erlanger*²⁶ die Kathodendepression in Zusammenhang mit der „Akkommodation“ und sehen in ihr weniger eine Abhängigkeit des Nerven von seinen physikalischen Eigenschaften als elektrisches System, als eine Änderung seiner „Reaktivität“. Auch *Wassiliow* u. *Movchan*²⁷ setzen die Akkommodation des Nerven in Beziehung zu seiner Fähigkeit, eine Kathodendepression zu überwinden; sie konnten messend verfolgen, daß sich Sommerfrösche besonders gut an den alterierenden Effekt der Kathode adaptierten. Daß die Anfangsphase des kathodischen Blocks physiologisch wesensmäßig verschieden von dem in späteren Phasen hervortretenden klassischen parabiologischen Block *Wedenskys* ist und erheblich geringere Störungen der Polarisationsstruktur des Nerven bewirkt, betonen *Kwarson* u. *Seberg*²⁸. Langsam fortschreitende aktive Adaptationsprozesse allgemeiner Art bei fortgesetzter elektrischer Reizung werden auch von *Woronzow*, *Judenitsch* u. *Makaroff*²⁹ bei dem Versuch einer Analyse der *Fickschen* Lücke herangezogen.

Schon nach den alten Angaben *Werigos*, die durch die neueren Arbeiten von *Schmitz* u. *Schaefer*³⁰, *Labes*³¹ sowie *Blair* u. *Erlanger*²⁶ erhärtet und ergänzt wurden, kann es als erwiesen gelten, daß wir die Kathodendepression auf langsame Ionenverschiebungen an den erregungswirksamen Membranen zurückführen müssen, denen im elektrischen Geschehen die Ausbildung und der gedehnte Ausgleich von Diffusionspotentialen entspricht. Der träge, meist minutenlange Ablauf der von uns beobachteten Stimmungsänderungen im abklingenden Katelektrotonus berechtigt uns, auch diesen Sekundärprozessen grundsätzlich gleichartige, langsame Membranprozesse zugrunde zu legen, für deren stets aktive, physiologische Natur seit langem und gerade in letzter Zeit wieder mit aller Energie *R. Höber*³² eingetreten ist, der die Auffassung der Zellmembranen als passiver Grenzflächen strikt ablehnt. Die oben erwähnten *Eichlerschen* Gedankengänge im Rahmen seiner „dynamischen Theorie der Schwelle“ (vergl. *Lullies*³³), die das stete Zusammenwirken physikalischer (passiver) und physiologischer (aktiver) Polarisationsprozesse längs des gesamten Nerven immer wieder für jede Art von elektrischer Stromeinwirkung betonen, kommen unseren eigenen Vorstellungen sehr weit entgegen; sie bieten gute Handhaben, diese auch in Einzelheiten theoretisch zu unterbauen und damit weiterer Nachprüfung den Weg zu bahnen.

Vor kurzem hat *v. Muralt*³⁴, unter Berufung auf Befunde von *Lorente de No* u. *Davis*³⁵, nachdrücklich betont, daß der lebende Nerv den Zustand seiner natürlichen Polarisierung gegen aufgezwungene äußere Beeinflussungen, so

auch gegen elektrische Durchströmungen, aktiv zu verteidigen vermag und gegen die Umordnungstendenzen polarisierender Ströme Gegenmaßnahmen entwickeln kann. Diese adaptativen Leistungen der erregbaren Gebilde, denen man neuerdings wieder vermehrte Beachtung widmet, waren den alten Elektrophysiologen bereits wohlbekannt; es sei nur an die „*Rosenthalsche*“ Regel (siehe z. B. bei *Biedermann*³⁶) erinnert, in welcher die entscheidende Rolle der „*Vorgeschichte*“ des Organs beim Zustandekommen der jeweiligen Adaptation an das Reizgeschehen deutlich zum Ausdruck kam. Vor allem wird mit diesen Vorstellungen wieder altes Gedankengut von *E. Hering*³⁷ über die lebendigen Eigenschaften der erregbaren Substanz neu aufgegriffen: ihm verdanken wir die Einsicht in die allgemeine Gesetzmäßigkeit, daß selbst zu lange und zu starke Einwirkung eines einseitig gerichteten Reizes auf die lebendige Substanz zu aktiver Adaptation mit steigender Tendenz zur Produzierung der materiellen Gegenprozesse führt, die sich nach Aufhören der Reizeinwirkung für einige Zeit tatsächlich verwirklichen kann, — und nicht nur passive Ermüdung oder Schädigung bewirkt.

Eine solche adaptative Natur möchten wir auch den der depressiven Kathodenwirkung zugrunde liegenden physiologischen Umstimmungen, zumindest in ihren anfänglichen Phasen, zuerkennen.

Zusammenfassung

Die langsamen Erregbarkeitsänderungen des überlebenden peripheren Kaltblüter-Nerven im abklingenden Katelektrotonus wurden über längere Zeiträume nach der Öffnung stärkerer kathodischer (absteigender) Polarisierungen mit Gleichstrom am Nerv-Muskel-Präparat des nicht-curaresierten Frosches untersucht. Im Bereich der differentiellen (muskelnahen) Polarisationskathode wurde der Nerv mit rhythmischen Kondensatorentladungen alle 4—6 sec submaximal gereizt; die isotonisch registrierten Zuckungshöhen des indirekt erregten Muskels dienten als Test für das Verhalten der Nerven-Erregbarkeit. In einem Teil der Versuche wurden außerdem die Muskel-Aktionsströme mit dem Elektronenstrahl-Oszillographen biphasisch registriert. Die Stromdosen der Polarisierungen wurden nach Stärke und Dauer so bemessen, daß noch während der Durchströmung früher oder später der Übergang von der kathodischen Erregbarkeitssteigerung in die Kathodendepression eintrat. War die depressive Kathodenwirkung noch nicht zu weit vorgeschritten, aber doch schon deutlich vorhanden, so traten vielfach nach der Stromöffnung unerwartete Hubhöhenvergrößerungen der Muskelzuckungen auf, die günstigenfalls bis zur Höhe maximaler Einzelzuckungen reichten und oft minutenlang anhielten, um dann allerdings meist in einen endgültigen Erregbarkeitsniedergang auszumünden. Der Anstieg der Muskelzuckungen setzte meist schlagartig nach der Stromöffnung ein (soweit der Prüfreiztakt solche Feststellungen zuließ), bisweilen entwickelte er sich erst allmählich nach 1 min und mehr Zwischenzeit; die Zuckungshöhen gingen regelmäßig über die vor der Polarisierung verzeichneten Ausgangswerte hinaus, woraus auf eine echte Erregbarkeitssteigerung nach Abschaltung der depressiven Kathodenwirkung geschlossen werden kann, zumal auch eine

wirkliche Senkung der zuvor pathologisch erhöhten Schwelle in diesem Stadium nachgewiesen werden konnte.

Diese „sekundäre Modifikation der Kathodendepression“, über die bisher nichts Näheres bekannt war, steht in gewissem Gegensatz zu den bisherigen Auffassungen vom Wesen dieser Erscheinung, die herkömmlich als Folge passiver Schädigung des Präparates durch zu extreme Membranlockerung unter der Kathode gedeutet wird und über die Stromöffnung hinaus nachwirken und nach kurzer Zeit irreversibel werden soll. Die Befunde sprechen dafür, daß die alterierende Wirkung der Kathode vom Nerven nicht einfach passiv hingenommen wird, sondern in ihm aktive, anpassende Gegenmaßnahmen weckt, wofür sich auch in der übrigen Literatur Hinweise finden. Diese adaptative Natur der physiologischen Umstimmungen, welche der Kathodendepression — zumindest in ihren anfänglichen Phasen — zugrunde liegen, wird als die wesentlichste Schlußfolgerung aus den geschilderten Untersuchungsbefunden angesehen.

Literatur

- 1 Eckhard, C., Experimentalphysiologie d. Nervensystems, Gießen, E. Roth, 1867, 103 f. — 2 Biedermann, W., Elektrophysiologie, Jena, G. Fischer, 1895, 564 f. — 3 Dittler, R. u. G. Billing, Z. Biol. **103**, 45 (1949) — 4 Hecht, K., Z. Biol. **91**, 231 (1931) — 5 Bürker, Zbl. Physiol. **28**, 777 (1914); vgl. Schaefer, H., Elektrophysiol. Wien 1940, I. 55 — 6 Dittler, R., Z. Biol. **94**, 171 (1933) — 7 Pohlschmidt, L., Z. Biol. **101**, 351 (1943) — 8 Dittler, R. u. H. Kloos: Pflüg. Arch. **249**, 593 (1948) — 9 Scheminzky, F., Briefl. Mittlg. an Prof. Dittler — 10 Scheminzky, F., M. G. Fuortes u. F. K. Köllensperger, Pflüg. Arch. **243**, 1 (1939) — 11 Biedermann, W., l. c., 245 f. — 12 Brömser, Ph., Bethe-Bergmanns Hdb. d. norm. u. path. Physiol., Berlin, Springer, 1929, **IX**, 225 f. — 13 Ebbecke, U., Erg. Physiol. **35**, 756 (1933); Pflüg. Arch. **195**, 555 (1922) — 14 Henatsch, Joh.-D., Vortrag Physiologen-Tagung Götting. 1949 — 15 Scheminzky, F., Pflüg. Arch. **225**, 303 (1930) — 16 Schaefer, H., P. Schölmerich u. P. Haas, Pflüg. Arch. **241**, 310 (1939). — 17 Henatsch, H. D. u. N. Mühl, Z. Biol. (in Vorbereitg.) — 18 Dittler, R. u. H. D. Henatsch: Z. Biol. (in Vorbereitg.) — 19 Werigo, Pflüg. Arch. **31**, 417 (1883); **84**, 260 (1901); **84**, 547 (1901) — 20 Cremer, M., Nagels Hdb. d. Physiol. Braunschweig, Vieweg, 1909, IV. 955 f. — 21 Grünhagen, Z. rat. Med. **36**, 132 (1869); Pflüg. Arch. **IV** (1871) — 22 Wedensky, N. E., Pflüg. Arch. **82**, 134 (1900); **100**, 1 (1903) — Wedensky u. Paerna, Pflüg. Arch. **100**, 145 (1903) — 23 Thörner, W., Pflüg. Arch. **197**, 158; **197**, 187 (1922); **198**, 373 (1923) — 24 Hermann, (zit. nach Cremer, l. c.) — 25 Eichler, W., Z. Biol. **93**, 407 (1933) — 26 Blair, E. A. u. J. Erlanger, Amer. J. Physiol. **114**, 317 (1935/36) — 27 Wassiliew, L. L. u. N. P. Movchan, Bull. Biol. et Méd. expér. URSS **6**, 615 (1938); (Ref.: Berichte Physiol. **114**, 208 1939) — 28 Kwarson, D. G. u. G. E. Seberg, Bull. Biol. et Méd. expér. URSS **6**, 631 (1938); (Ref.: Berichte Physiol. **114**, 28 1939) — 29 Woronzow, D., N. Judenitsch u. P. Makaroff, Pflüg. Arch. **226**, 113 (1931) — 30 Schmitz, W. u. H. Schaefer, Pflüg. Arch. **232**, 773 (1933) — 31 Labes, R., Z. Biol. **93**, 42 (1933) — 32 Höber, R., Physikalische Chemie d. Zellen u. Gewebe (Dtsch. Ausg.), Bern, Stämpfli, 1947; Naturwiss. **1947**, 144 — 33 Lullies, H., Fiat-Rev. **59** (Physiol. **III**), 99 f. Wiesbaden, Dieterich, 1948 — 34 v. Muralt, A., Die Signalübermittlung im Nerven, Basel, Birkhäuser, 1946, 130 f. — 35 Lorente de No, R. u. L. Davis, Amer. J. Physiol. **133**, 336 (1941) — 36 Biedermann, W., l. c. 249 — 37 Hering, E., Lotos, Neue Folge Bd. **9**, Prag 1888 (Fünf Reden v. E. Hering, Leipzig, Engelmann, 1921, 53)

Soeben erscheint:

MÜLLER

Medizinische Mikrobiologie

Von Prof. Dr. Reiner Müller, Köln. Vierte, neubearbeitete Auflage. XII, 542 Seiten. Gr.-8°. Ganzleinen DM 26.—

Die vorliegende Neuauflage des bekannten Buches ist völlig neu bearbeitet und erweitert worden. R. Müller bringt in knapper Form erschöpfend und leicht verständlich das Wichtigste über die tierischen Parasiten, Bakterien, Pilze, Viren und die Immunitätslehre. Der Stoff ist auch durch kulturhistorische und fachgeschichtliche Hinweise so lebendig gestaltet, daß selbst die Kapitel, in denen die einzelnen Erreger systematisch besprochen werden, sich sehr lebendig lesen lassen. So ist dieses Werk — unterstützt durch ein sorgfältig bearbeitetes Sachverzeichnis — allen an den Fragen der Hygiene und Bakteriologie Interessierten ein umfassendes Lehr- und Nachschlagebuch. „Reiner Müller verfügt zweifellos über eine, für einen Mediziner und auch Hygieniker, ganz ungewöhnliche — vielleicht einmalige philologische und medizinhistorische Bildung. In dieser Hinsicht enthält das Buch sicher mehr, als irgendein anderes Lehrbuch und auch die meisten Handbücher.“

(A. Grumbach in „Praxis“, Schweizerische Rundschau für Medizin)

MÜLLER

Hygiene

Luft, Boden, Wasser, Nahrung, Kleidung,
Körperpflege, Wohnung, Gewerbe, Eugenik

*Von Prof. Dr. Reiner Müller, Köln. Vierte, verbesserte
Auflage. VIII, 472 Seiten. 4°. 1949. Ganzleinen DM 24.—*

Trotz des verhältnismäßig geringen Umfangs umfassend in seiner Darstellung, vermittelt das Buch den neuesten Stand der Forschung auf dem Gebiet der Hygiene wie auch eine Fülle wertvoller praktischer Ratschläge aus der langjährigen, in Krieg und Frieden bewährten Erfahrung des bekannten Autors. Das Lehrbuch enthält ein besonders umfangreiches Sachverzeichnis. Es ist für alle an Gesundheitspflege interessierten Kreise auch in der neuen Auflage ein unentbehrliches Nachschlagewerk.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN

Soeben erscheint:

SEITZ

Die Wirkungseinheit des Lebens

**Eine Einheits-, Spezial- und Ganzheitsbetrachtung
der Lebensvorgänge unter normalen und krank-
haften Bedingungen**

*Von Dr. med. Ludwig Seitz, emer. o.ö. Professor der Frauenheilkunde an der Universität
Frankfurt am Main. Geheimer Hofrat. Mit 54 Abbildungen. VII, 500 Seiten. Gr. 8°. 1950.
Geheftet DM 30.—. Ganzleinen DM 33.—*

Bei der unendlich großen Kompliziertheit der Vorgänge im lebenden Organismus und besonders unter den noch schwierigeren Verhältnissen eines krankhaften Geschehens reicht die kausale Betrachtungsweise nicht aus. Hier handelt es sich um das Begreifen von zahlreichen auf das innigste miteinander verflochtenen und verwebten Vorgängen. Der Altmeister der Frauenheilkunde sieht die Zelle in Zusammenhang und Zusammenwirken mit den chemischen und physikalischen Faktoren der Umwelt, also die physozelluläre Funktionseinheit als einheitlichen Regler des Lebens. Diese Probleme untersucht und bespricht der Verfasser von hoher Warte aus in einer naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise, die sich auf Sinneswahrnehmungen und auf exakte Messungen und Wägungen gründet. Sein Werk birgt die Ergebnisse lebenslangen Forschens und Denkens und seine Erkenntnisse liefern wertvolle Beiträge und fruchtbare Anregungen zu weiteren Studien auf dem Gebiet der Biologie, der Medizin und der Philosophie.

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN